

Farmacología

ERA 1



(Apunte 2021)

Nieva, Lautaro Rafael

Contenido:

Farmacodinamia y farmacocinética.....	I
Antibióticos.....	7
Antivirales.....	19
Medicamentos del aparato respiratorio.....	25
Glucocorticoides.....	31
AINEs.....	33
Estrógenos, progestágenos, anticonceptivos y andrógenos.....	37
Medicamentos gastrointestinales.....	43
Preguntero (ERA I).....	51

Recordar que esto es un apunte de un particular.
(No sustituye la lectura del material recomendado por la cátedra)

Farmacodinamia y farmacocinética.

Definiciones importantes:

Farmacología: ciencia biológica que estudia las acciones y propiedades de los fármacos en el organismo.

Fármaco: sustancia química utilizada en el tratamiento, curación, prevención o diagnóstico de una enfermedad.

- Son **drogas** (sustancia química capaz de interactuar con el organismo).
- Tienen un **mecanismo de acción** (respuesta fisiológica y química que produce al unirse al receptor).
- **Estimula** o **inhibe** la acción de una célula (dependiendo el receptor).
- Puede ser **específico** o **inespecífico** (+inespecífico + efectos adversos).
- Todos los fármacos son **tóxicos** en mayor o menor grado.

Tipos de efectos:

Primario, terapéutico o beneficioso: efecto beneficioso que se busca del fármaco.

Secundario: efecto beneficioso que no se busca del fármaco.

Adverso: efectos indeseados con dosis normales.

Toxico: efecto indeseado por sobredosis.

Colateral: efecto indeseado que no está dentro de los efectos adversos esperados.

Placebo: efecto psicológico.

Eficacia.	Efectividad.	Eficiencia.
Efecto terapéutico medible en condiciones controladas.	Efecto terapéutico medible en condiciones habituales de utilización.	Efectividad conseguida al menor coste.

Objetivos de la materia:

Saber qué hace el fármaco en el organismo → **farmacodinamia**.

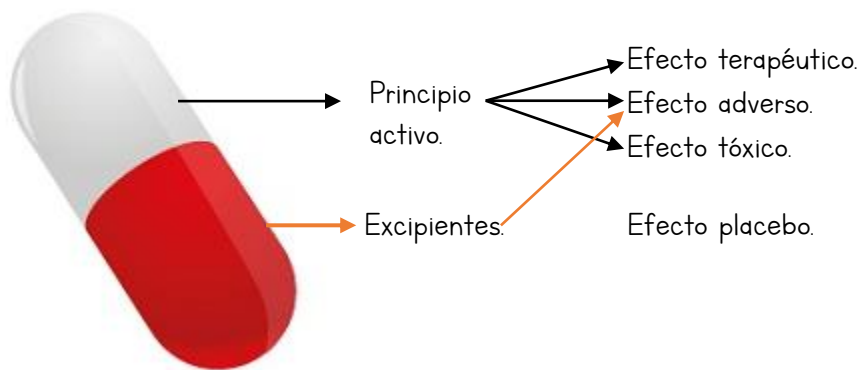
Saber qué hace el organismo con el fármaco → **farmacocinética**.

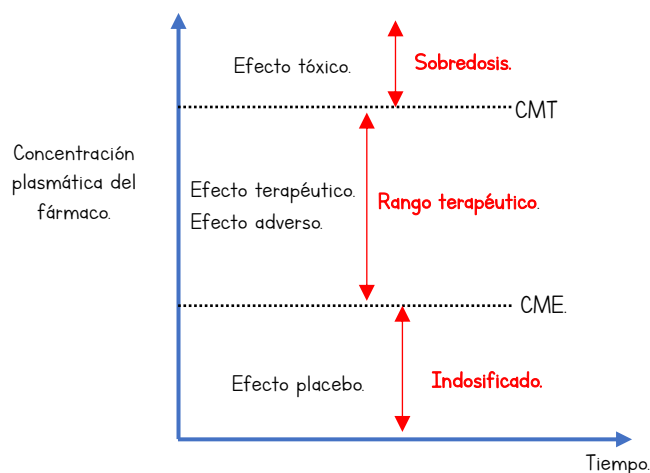
FARMACOCINÉTICA

“Procesos a los que un fármaco es sometido a través de su paso por el organismo”.

Los medicamentos suelen estar compuestos por una parte de principio activo y otra de excipientes.

- **Principio activo:** componente con la actividad biológica.
- **Excipientes:** sustancia que se mezcla con los medicamentos para darles consistencia, forma, sabor u otras cualidades que faciliten su uso.





- **CMT:** concentración mínima tóxica o concentración máxima tolerada. Aquella por encima de la cual se observan efectos tóxicos.
- **CME:** concentración mínima eficaz. Aquella por encima de la cual se observa el efecto terapéutico.

Vías de administración

Enterales (por boca).	Oral.	<u>Con capa entérica:</u> protege al fármaco del ácido estomacal permitiendo su liberación en intestino (2-4hs de ser ingerido). Omeprazol, AAS.
	Sublingual.	<u>De acción prolongada:</u> con ingredientes que liberan al medicamento de forma lenta. Morfina. Difunde a la red capilar y penetra directamente en circulación sistémica. Captopril.
Parenterales (inyectables). Tienen 100% de biodisponibilidad.	IM (intramuscular).	Soluciones acuosas se absorben rápido. Los no acuosos (haloperidol, antibióticos, anticonceptivos) forman un depósito en tejido que se va liberando de a poco. Se aplica en el deltoides o glúteos por su alta irrigación.
	IV (intravenosa).	Acción rápida. Fármacos no absorbibles por vía oral (adrenalina, atracurio). NO requiere absorción. En bolo (fármaco pasa de manera inmediata) o en infusión (fármaco dura más tiempo en sangre).
	SC (subcutánea).	↓riesgo de hemólisis. Heparina, insulina, anticonceptivos, epinefrina, lidocaína.
	ID (intradérmica).	BCG.
Otros.	Inhalatoria (bucal o nasal).	Acción rápida. Efecto local por absorción en mucosa y epitelio respiratorio. Broncodilatadores (albuterol) y corticoesteroides (fluticasona).
	Conjuntival u ótica.	Gotas oftálmicas.
	Intratecal/ intraventricular.	Directo al LCR. Anfotericina B (en casos de meningitis).
	Tópica.	Efecto local. Cremas (clotrimazol). No pasa a la sangre.
	Transdérmica.	Efectos sistémicos por parches transdérmicos (de nicotina, anticonceptivos). Solo en menores de 90kg. La liberación es lenta y no hay sobredosis en bajos kg.
	Rectal.	Mala absorción. No hay metabolismo hepático. Ej: diazepam (en convulsiones donde todo se endurece).

Para sistematizar el estudio de la farmacocinética conviene estudiar los procesos utilizando la mnemotécnica LADME.

- Liberación.
- Absorción.
- Distribución.
- Metabolismo.
- Eliminación.

Liberación

Solo ocurre en comprimidos por vía oral. Consta de los siguientes procesos.

1. Desintegración.
2. Disgregación.
3. Disolución.

Si se pisotea un encapsulado y disuelve en agua, se elimina este paso, acelerando la aparición del efecto activo.

Vida media: tiempo que se demora en liberar el 50% del efecto del fármaco en el organismo.

Absorción

Mecanismos de absorción por TGI:

1. **Difusión pasiva:** movimiento de un punto de mayor concentración a uno de menor concentración.
2. **Difusión facilitada:** movimiento a favor de gradiente través de proteínas de membrana.
3. **Transporte activo:** movimiento en contra del gradiente a través de proteínas de membrana con gasto de ATP.
4. **Endocitosis y exocitosis:** englobamiento de fármacos grandes por la membrana celular.

Factores que influyen en la absorción:

- ✓ **pH.**
 - Fármacos que son ácidos débiles se absorben mejor en el pH ácido estomacal.
 - Fármacos que son bases débiles se absorben mejor en el pH básico duodenal.
 - El pKa de una sustancia es el pH al cual tiende a disociarse esa sustancia. Cuanto más bajo es el pKa de un fármaco, más ácido es. Cuanto más alto es el pKa de un fármaco, más básico es.
- ✓ **Flujo sanguíneo.**
- ✓ **Superficie de absorción.**
- ✓ **Tiempo de contacto.**
 - En casos de diarrea, el tiempo de contacto disminuye, disminuyendo a su vez la absorción.
- ✓ **Glucoproteína P.**
 - Proteína transportadora de membrana, que transporta múltiples moléculas incluyendo fármacos, hacia fuera de la célula. Se expresa en todo el organismo.
 - Alta expresión de glucoproteína P reduce la absorción de fármacos.

Biodisponibilidad:

Es la fracción de un fármaco administrado que alcanza la circulación sistémica.

- Por ejemplo, si se administran oralmente 100 mg de un fármaco y se absorben 70 mg sin modificar, la biodisponibilidad es de 0,7 o del 70%.

Factores que influyen en la biodisponibilidad:

1. **Metabolismo hepático** (los que tengan).
 - Si el fármaco se metaboliza rápidamente en el hígado o en la pared intestinal disminuye la cantidad de fármaco inalterado que accede a la circulación sistémica.
2. **Solubilidad del fármaco.**
 - Fármacos muy hidrófilos se absorben muy poco debido a su incapacidad para atravesar las membranas celulares, ricas en lípidos.
 - Fármacos extremadamente hidrófobos también se absorben mal, porque son totalmente insolubles en los líquidos corporales acuosos
3. **Inestabilidad química.**
 - Algunos fármacos como la penicilina G son inestables al pH del contenido gástrico.
 - Otros, como la insulina, son destruidos en el tracto GI por la acción de enzimas de degradación.

4. Naturaleza del fármaco.

- El tamaño de las partículas, la forma de sal, el polimorfismo de los cristales, las cubiertas entéricas y la presencia de excipientes pueden influir en la disolución y absorción.

Bioequivalencia:

Dos fármacos son bioequivalentes si su biodisponibilidad es comparable y si el tiempo que tardan en alcanzar unas concentraciones sanguíneas máximas son similares.

Equivalencia terapéutica:

Dos productos con fármacos similares son terapéuticamente iguales si son farmacéuticamente equivalentes con perfiles clínicos y de seguridad similares

Distribución

Es la penetración del fármaco en los tejidos.

Factores que afectan la distribución del fármaco:

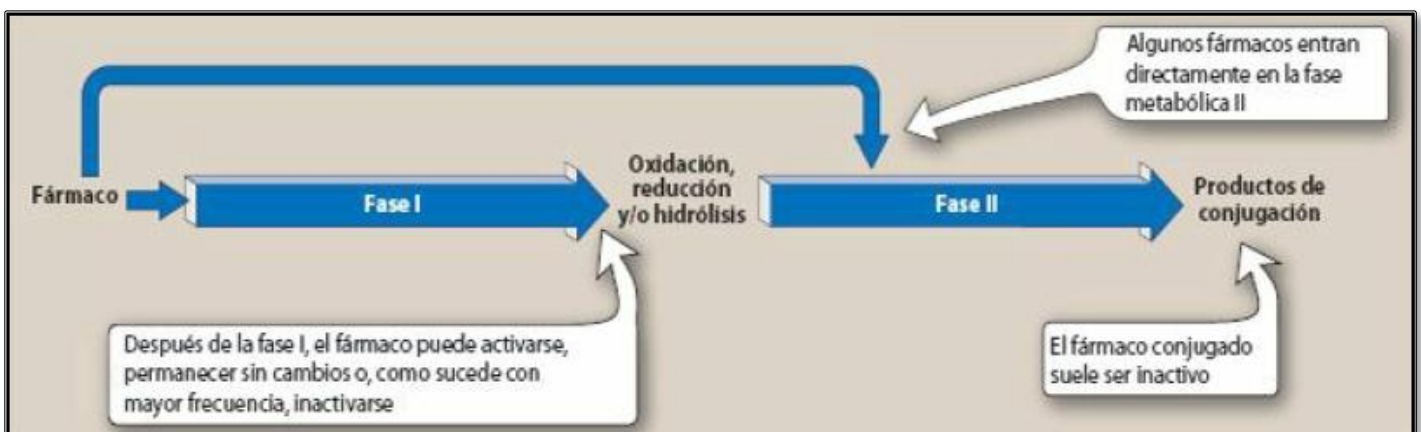
1. **Flujo sanguíneo o irrigación tisular:**
 - Se distribuye mejor en órganos más irrigados como cerebro, riñón e hígado. Y más lenta la distribución en músculo esquelético y tejido adiposo.
2. **Permeabilidad capilar:**
 - Esto contrasta en el cerebro, donde la estructura es continua y no existen uniones separadas. Los fármacos deben atravesar las células endoteliales de los capilares del SNC, o ser transportados activamente.
3. **Liposolubilidad:**
 - Fármacos liposolubles penetran fácilmente en el SNC.
4. **Unión a proteínas:**
 - Proteínas plasmáticas: la unión reversible a las proteínas plasmáticas secuestra los fármacos convirtiéndolos en no difusibles y haciendo más lenta su salida del compartimento vascular.
 - Proteínas tisulares: depósitos tisulares pueden ser una fuente importante del fármaco y prolongar sus efectos.
5. **Volumen de distribución:**
 - Es el volumen del líquido requerido para contener la entrada del fármaco al organismo a la misma concentración medida en el plasma.

Metabolismo

Los fármacos deben ser metabolizados para evitar su toxicidad. El riñón no puede eliminar los fármacos liposolubles, así que deben ser primero metabolizados a sustancias hidrófilas en el hígado mediante 2 fases:

- **Fase I (oxidación, reducción o hidrólisis).**
 - Reacciones catalizadas por el sistema del citocromo P450.
 - Activa, inhibe o deja inalterado el fármaco.
- **Fase 2 (conjugación).**
 - Generalmente se conjuga con ácido glucurónico.
 - Inactiva el fármaco.

Si un fármaco no se metaboliza, se acumula.



Eliminación

1. **Renal**: se puede filtrar, secretar, reabsorber dependiendo las características del fármaco.
2. **Biliar**: pasa por el colédoco y se elimina con las heces.

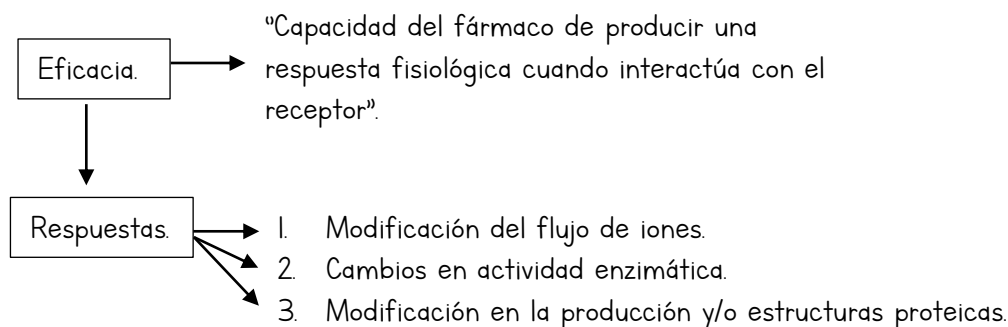
FARMACODINAMIA

“Estudio del mecanismo de acción del fármaco”.

- Los fármacos se limitan a estimular o inhibir procesos propios de las células, dependiendo de un receptor.
- La **EFICACIA** del fármaco depende de:
 - El número de receptores.
 - La constante del fármaco.

Receptor:

- Macromolécula celular encargada de la señalización química entre y dentro de las células.
- Presentes en membrana, citoplasma o núcleo.
- Debe presentar **AFINIDAD** y **ESPECIFICIDAD** por el fármaco para la unión.



- Fármaco que se une a su receptor y lo estimula → **fármaco AGONISTA**
- Fármaco que se une a su receptor y NO lo estimula → **fármaco ANTAGONISTA**

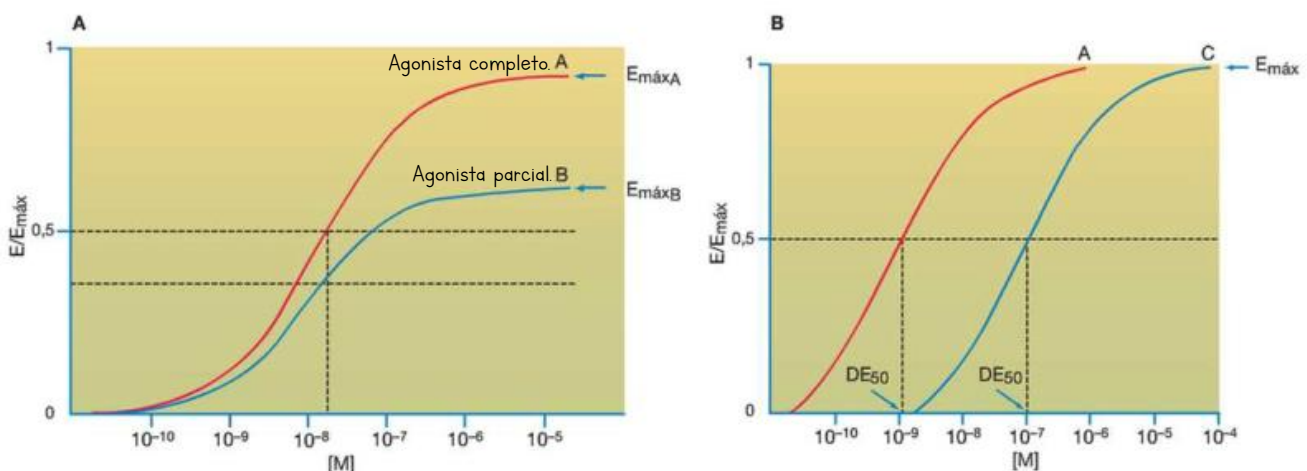
Agonistas

✓ Generan estímulos de tipo “ley todo o nada”.

- **Agonista puro o completo**: pueden alcanzar el E_{max} sin ocupar todos los receptores (receptores de reserva).
- **Agonistas parciales**: requieren una elevada proporción de receptores para desencadenar su efecto.
- **Agonistas inversos**: opuesto a agonista completo. Reduce el número de receptores activados, tienen una actividad intrínseca menor de cero.

Receptores de reserva: receptores cuya activación no es necesaria para lograr el efecto máximo (E_{max}).

Curva dosis efecto:



- A. Dos agonistas de igual potencia ($=DE_{50}$), pero diferente eficacia ($\neq E_{max}$).
- B. Dos agonistas de diferente potencia ($\neq DE_{50}$), pero igual eficacia ($=E_{max}$).

DE_{50} o dosis eficaz 50: concentración de fármaco necesaria para conseguir la mitad del efecto máximo.

Potencia: es la afinidad del fármaco por su receptor y está determinado por la DE_{50} .

Antagonistas

Fármacos que solo poseen afinidad por el receptor, sin producir efectos.

- Antagonista competitivo, puro o neutro: se une al MISMO sitio de unión que el agonista, realizando una "competencia", el que se encuentre en mayor concentración será el que "ganará" el sitio de unión.
- Antagonista no competitivo: se une a un DIFERENTE sitio de unión que el agonista, anulando la acción del agonista sin que haya una competencia.

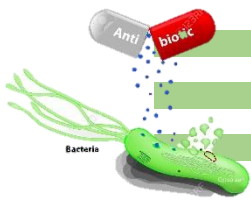
Regulación de receptores

→ **Sensibilización:** es el AUMENTO de respuesta de una célula a la acción de un ligando.

- Ocurre **por acción repetida** o continuada de un ANTAGONISTA, cuando hay depleción del NT de la vía nerviosa o en forma muy frecuente en la denervación nerviosa. Puede ocurrir por:
 - a) $\uparrow$ del N° de receptores.
 - b) $\uparrow$ de la afinidad.

→ **Desensibilización:** es la PÉRDIDA de respuesta de una célula a la acción de un ligando.

- Ocurre **por acción repetida** o continuada de un AGONISTA
 - *Determina que la célula quede protegida frente a la estimulación excesiva.*
- Si se desarrolla de manera rápida se denomina *tolerancia aguda* o *taquifilaxia*. Si se desarrolla de manera lenta, *tolerancia crónica*.
- A. Desensibilización homóloga: el ligando afecta únicamente al receptor ocupado por dicho ligando. Y puede ocurrir por:
 - a) $\downarrow$ del N° de receptores.
 - b) $\downarrow$ de la afinidad.
 - c) Inhibición del acoplamiento entre receptor y elementos de transducción de respuesta.
- B. Desensibilización heteróloga: el ligando también afecta a receptores ocupados por otros ligandos.



Antibióticos.



Son sustancias químicas generadas por otro organismo capaz de generar inhibición del crecimiento o destrucción de una bacteria.

Según su efecto pueden ser:

✓ **Bacteriostáticos:**

- Mantienen “estático” el crecimiento de la bacteria. Inhiben el crecimiento bacteriano.
- Esto permite que el sistema inmune pueda acabar con la bacteria.
- Ej: tetraciclinas, quinolonas, lincosamidas, macrólidos.
- **CMI** (concentración mínima inhibitoria): concentración mínima capaz de inhibir 10^5 bacterias en 1ml de cultivo. Si no se llega a la CMI se produce resistencia. Depende de:
 - Dosis.
 - Tiempo.
 - Tipo de bacteria.

✓ **Bactericidas:**

- Producen lisis bacteriana.
- Los efectos son irreversibles.
- Ej: betalactámicos, metronidazol, aminoglucósidos.
- **CMB** (concentración mínima bactericida): concentración mínima capaz de destruir 10^5 bacterias en 1ml de cultivo.

Los antibióticos que interfieren en la síntesis de la pared celular son bactericidas y generalmente los que interfieren las síntesis de proteínas son bacteriostáticos. Pero un bacteriostático puede tornarse bactericida dependiendo de:

- Lugar de acción del fármaco.
- Dosis del fármaco.
- Tipo del germen.
- Inoculo del germen (cantidad).

Según el espectro de acción:

✓ **Espectro reducido o estrecho:**

- Actúan sobre UN SOLO microorganismo.
- Ej: isoniazida.

✓ **Espectro ampliado o extendido:**

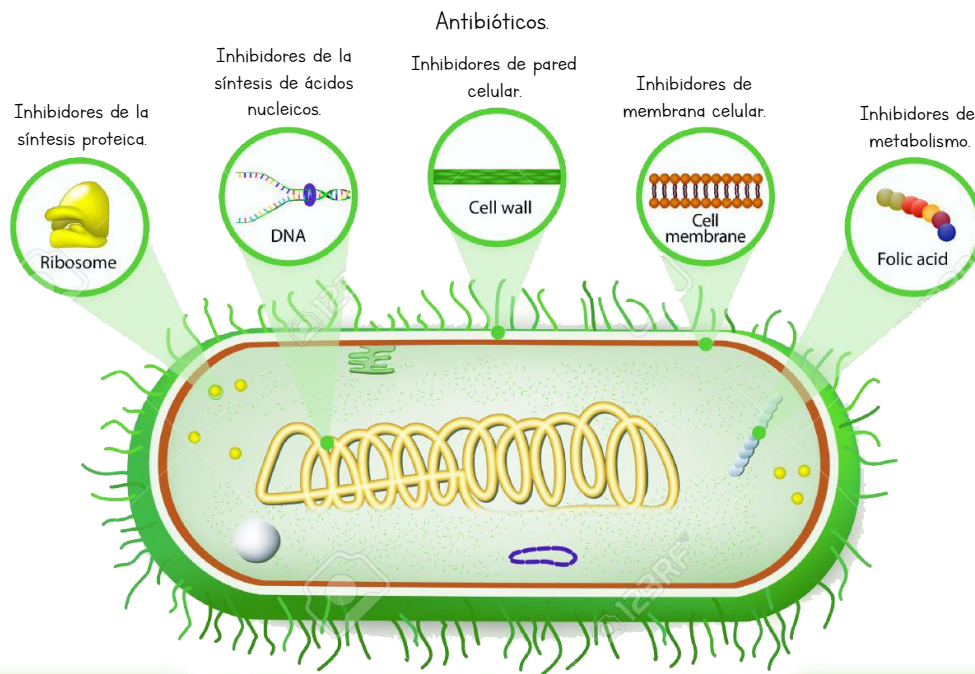
- Actúa contra GRAM+ y algunos GRAM-.
- Ej: ampicilina.

✓ **Amplio espectro:**

- Actúan sobre una AMPLIA variedad de bacterias (Gram+, Gram-, BAAR, etc.).
- Ej: tetraciclina y cloranfenicol.

Según su sitio de acción:

1. Inhibidores de pared celular: β -lactámicos y vancomicina.
2. Inhibidores de membrana celular: isoniazida y anfotericina B.
3. Inhibidores de la síntesis de proteínas: tetraciclinas, aminoglucósidos, macrólidos, clindamicina, cloranfenicol.
4. Inhibidores del metabolismo: sulfamidas y trimetoprima.
5. Inhibidores de la síntesis de ADN: fluoroquinolonas y rifampicina.



INHIBIDORES DE PARED CELULAR

Interfieren selectivamente en la síntesis de la pared celular bacteriana (estructura ausente en mamíferos). La pared celular bacteriana está compuesta por un polímero, denominado **peptidoglucano** o **mureína**, formado por unidades de glucano unidas entre sí por enlaces peptídicos. Para que la eficacia de los inhibidores de la síntesis de la pared celular sea máxima, se requiere que los microorganismos estén proliferando activamente; su efecto es escaso o nulo sobre las bacterias que no crecen ni se dividen.

Síntesis de la pared celular:

Las proteínas para la pared celular son sintetizadas de forma intracelular y luego exportadas hacia el extracelular para conformar la pared, esto ocurre en los siguientes pasos:

- 1) Unión de la proteína intracelular a la membrana interna.
- 2) C55 transporta esas proteínas intracelulares hacia el lado extracelular.
- 3) Unión D-ALA-D-ALA. ← Vancomicina actúa acá.
- 4) Transpeptidación por enzima PUP (proteína de unión a penicilina). ← B-lactámicos actúan acá.

Inhibidores de pared celular:

- ✓ **β-lactámicos.**
 - Penicilinas.
 - Cefalosporinas.
 - Carbapenémicos.
 - Monobactámicos.
 - Inhibidores de la β-lactamasa.

Características generales:

- Mayoría **vía parenteral** (excepto amoxicilina y ceftriaxona → VO).
- Se distribuyen muy bien en todos los tejidos, excepto LCR. Atraviesan placenta, pero son una **buena opción para embarazadas**.
- **Amplio espectro** (G+ y G-).
- Efecto adverso principal: **hipersensibilidad**, generalmente leves con aparición de exantemas, pero puede ser fatal en 0,2% de los casos. También producen **nefrotoxicidad**.

- ✓ **Otros:**
 - Vancomicina (glucopéptido).
 - Daptomicina (lipopéptido).
 - Telavancina (lipoglucopéptido).

Penicilinas

Mecanismo de acción:

1. **Inhibición de transpeptidasa:** las penicilinas inhiben la enzima que produce la transpeptidación entre las cadenas de peptidoglucanos.
2. **Inactivación de PUP** (proteínas de unión a penicilina): la penicilina inactiva PUP, que son enzimas de la pared celular bacteriana.

Interfiere en el último paso de la síntesis de la pared celular bacteriana (transpeptidación o enlace cruzado), queda expuesta la membrana celular cuya estabilidad osmótica es menor que la pared. Entonces se produce LISIS

celular ya sea por presión osmótica o activación de autolisinas (las lisinas son enzimas degradantes de la pared celular bacteriana).

Tipos de penicilinas.		Vía adm.
Penicilinas naturales. Susceptibles a la desactivación por β -lactamasa (penicilinas).	Bencilpenicilina.	IM o IV.
	Penicilina V.	
	Penicilina G.	
Penicilinas resistentes a β -lactamasa o antiestafilocócicas.	<u>Met</u> icilina.	IM o IV.
	<u>Na</u> fcilina.	
	<u>Ox</u> acilina.	
	<u>Dic</u> loxa cilina.	
"Le <u>meti</u> <u>na</u> fta <u>o</u> <u>x</u> ampu <u>dic</u> loxa"		
Penicilinas de amplio espectro. Se las combina con <u>inhibidores de β-lactamasa</u> .	Ampicilina (+ <u>sulbactam</u> = ampisulbactam).	IM o IV.
	Amoxicilina (+ <u>ácido clavulánico</u> = amoxiclavulánico).	VO.
Penicilinas antipseudomona. Actividad contra <i>P. aeruginosa</i> . Se las combina con <u>inhibidores de β-lactamasa</u> .	<u>Ti</u> carcilina (+ <u>ácido clavulánico</u>).	IM o IV.
	<u>Pi</u> peracilina (+ <u>tazobactam</u>).	
	<u>Car</u> benicilina.	
"Típica"		

Farmacocinética:

IM o IV (parenteral). Amplia distribución, atraviesan placenta (no teratogénico). BAJA PENETRACIÓN en SNC (a menos que haya **meningitis**). **Excreción renal**.

Efectos adversos:



Cefalosporinas

Tipos de cefalosporinas.	
1º generación.	Cef <u>alex</u> ina.
	Cefa <u>zolin</u> a.
	Cefa <u>droxilo</u> .
"Alexina está <u>zolin</u> a con <u>droxilo</u> "	
2º generación.	Cefuroxima sódica.
	Cefuroxima axetilo.
	Cefoxitina.
3º generación.	Ceftriaxona (VO).
	Cefotaxima.
	Ceftazidima.
	Ceftibutén.
4º generación.	Cefepima.

Mecanismo de acción: el mismo que las penicilinas.

Farmacocinética: IV o IM (parenteral) por su escasa absorción oral (**excepto ceftriaxona**). Amplia distribución (solo alcanza concentraciones adecuadas en el LCR las cefalosporinas de 3º generación). Atraviesan la placenta. **Excreción renal** (excepto ceftriaxona de excreción biliar, por lo tanto, se emplea en pacientes con insuficiencia renal).

Efectos adversos: **Alergias** Los pacientes que han presentado una reacción anafiláctica frente a las penicilinas no deben recibir cefalosporinas (sensibilidad cruzada).

Carbapenémicos

Carbapenems.	
<u>Imi</u> penem.	"La <u>imi</u> itadora de
<u>Dori</u> penem.	<u>Dori</u> <u>mero</u> dea la
<u>Mer</u> openem.	<u>pu</u> erta" o "DIME"
<u>Ert</u> aopenem.	

Farmacocinética: IV. Penetran bien en tejidos y meninges cuando están inflamadas. **Excreción renal**. Imipenem se administra con cilastatina para protegerlo del metabolismo por la dihidropeptidasa renal.

Efectos adversos: náuseas, vómitos, diarrea y convulsiones.

Monobactámicos (aztreonam)

Usos: enterobacterias y Gram (-). Resistente a la acción de las β -lactamasas.

Farmacocinética: IV o IM. Excreción renal.

Efectos adversos: flebitis, exantemas cutáneos y alteración de las pruebas funcionales hepáticas.

Indicaciones: alérgicos a las penicilinas y/o cefalosporinas.

Inhibidores de la β -lactamasa

Inhibidores de B-lactamasa.

Ácido clavulánico.

Sulbactam.

Tazobactam.

La β -lactamasa, es una enzima bacteriana que la hace resistente frente a ciertos antibióticos β -lactámicos (los destruyen). Los inhibidores de la β -lactamasa, como el ácido clavulánico, el sulbactam y el tazobactam se unen a las β -lactamasas y las inactivan, protegiendo así a los antibióticos que normalmente son sustratos de estas enzimas.

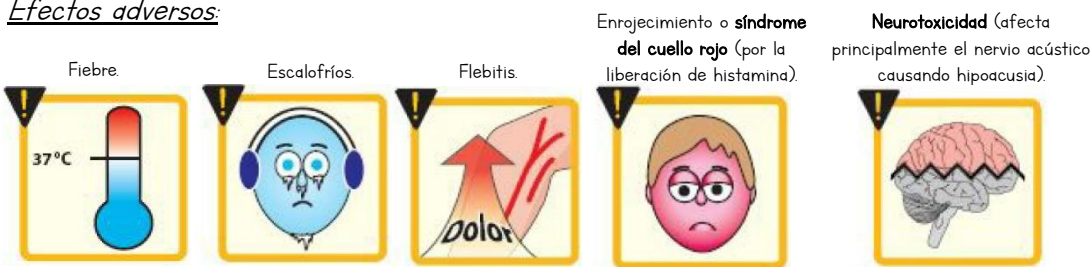
Vancomicinas (glucopéptido)

Usos: en resistencia a las penicilinas: SARM (*Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina), SERM (*Staphylococcus epidermidis* resistente a meticilina) y enterococos.

Mecanismo de acción: inhibe unión D-ALA-D-ALA e inhibe la síntesis de fosfolípidos de la pared celular bacteriana.

Farmacocinética: infusión IV lenta 60-90 min, penetra en meninges inflamadas, metabolismo mínimo. Excreción renal. Semivida de 6-10h.

Efectos adversos:



Indicaciones: paciente con diarrea por *Clostridium difficile*.

Daptomicina (lipopéptido)

Usos: GRAM+, SARM y ERV (enterococos resistentes a vancomicina).

Mecanismo de acción: altera la membrana citoplasmática bacteriana e inhibe la síntesis de proteínas.

Farmacocinética: no se metaboliza en hígado. En las infecciones de la piel y los tejidos blandos, se administra una infusión de 4 mg/kg/día IV durante 30 min.

Efectos adversos: estreñimiento, náuseas, cefalea e insomnio. Aumento de transaminasas hepáticas. Posible toxicidad muscular aditiva.

Telavancina (lipoglucopéptido)

Usos: GRAM+, SARM y ERV (enterococos resistentes a vancomicina). Es una alternativa a vancomicina para tratar infecciones cutáneas y de la estructura cutánea complicadas producidas por microorganismos Gram positivos resistentes, incluido SARM.

Mecanismo de acción: mismo que vancomicina.

Farmacocinética: semivida de 7 a 9 h.

Efectos adversos:



INHIBIDORES DE LA MEMBRANA CELULAR

Inhibidores de la membrana celular:

- Isoniazida.
- Anfotericina B.
- Polixina B.

Isoniazida

Usado para tratar la tuberculosis.

Mecanismo de acción: inhibe la proteína reductasa transportadora de enoilsacilos (InhA) y una β -cetoacil-ACP sintetasa (KasA).

Farmacocinética: VO. La absorción se altera con la ingesta de alimentos. Difunde a todos los líquidos corporales, penetra en LCR. Eliminación renal.

Efectos adversos: neuritis periférica, hepatitis, hepatotoxicidad.

Anfotericina B

A pesar de su potencial tóxico, es el fármaco de elección para el tratamiento de las micosis sistémicas potencialmente letales.

Mecanismo de acción: formación de poros en la membrana plasmática.

Farmacocinética: infusión IV lenta. Se distribuye por todo el organismo, atraviesa placenta. Eliminación renal y biliar.

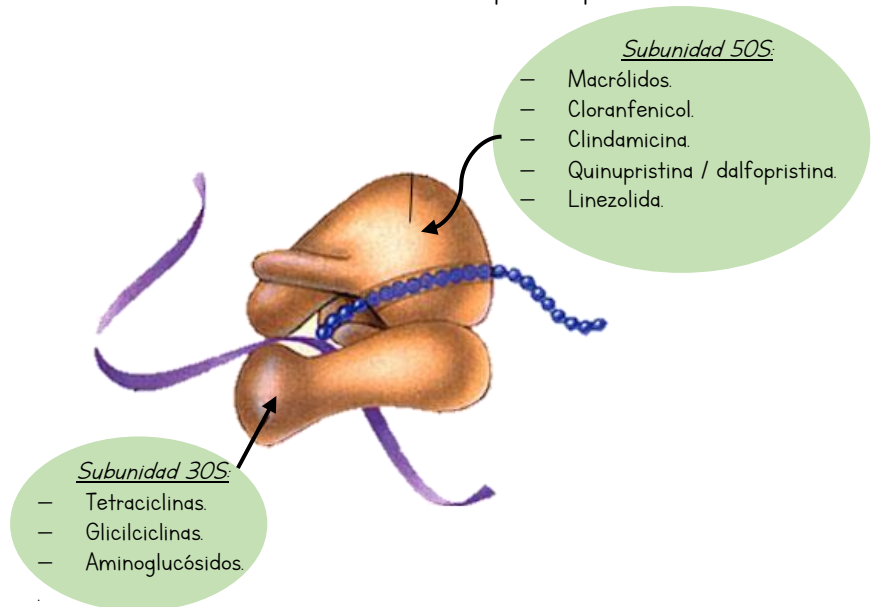
Efectos adversos: fiebre y escalofríos, insuficiencia renal, hipotensión, anemia, neuropatías y tromboflebitis.

INHIBIDORES DE SÍNTESIS PROTEICA

Ejercen su acción contra el ribosoma bacteriano 70S (el de los humanos es 80S) compuesto por subunidades 50S y 30S (en los humanos es 60S y 40S).

Inhibidores de la síntesis de proteínas:

- ✓ Tetraciclinas.
 - Doxiciclina.
 - Minociclina.
 - Tetraciclina.
- ✓ Glicilciclinas.
 - Tigeciclina.
- ✓ Aminoglucósidos.
- ✓ Macrólidos / cetólidos.
- ✓ Otros.
 - Cloranfenicol.
 - Lincosamidas.
 - Estreptograminas.
 - Linezolida.



ATB que interfieren la síntesis de proteínas pueden:

- 1) Inhibir la lectura del ARNm.
- 2) Causar lectura errónea el ARNm, generando una proteína anómala.

Tetraciclinas

Tetraciclinas.	
Doxiciclina.	"¡Tetraciclina
Minociclina.	dormite!".
Tetraciclina.	

Mecanismo de acción: unión a subunidad 30S ribosomal.

Farmacocinética: absorción adecuada pero incompleta por VO (no ingerir con lácteos, ya que el calcio es un quelante que interfiere en la absorción). Se concentran en el hígado, el riñón, el bazo, piel, dientes y huesos y tumores con alto contenido de calcio. Penetran en SNC, pero solo MINOCICLINA tiene efecto

terapéutico a ese nivel. Atraviesan placenta y se concentran en huesos y dientes del feto. Metabolismo hepático parcial → bilis → reabsorción → eliminación renal.

Efectos adversos: molestias gástricas, depósito en huesos y dientes, hepatotoxicidad, fototoxicidad, trastornos vestibulares, pseudotumor cerebral y sobreinfecciones.



Contraindicaciones: pacientes con trastornos renales, embarazadas y niños <8 años.

Glicilciclina (tigeciclina)

Usos: infecciones complicadas de piel, tejidos blandos e intrabdominales.

Mecanismo de acción: unión a subunidad 30S ribosomal.

Farmacocinética: infusión IV durante 30 a 60 min cada 12 h. Se distribuye por todos los tejidos. No experimenta un metabolismo hepático importante y se elimina principalmente por vía biliar/fecal.

Efectos adversos: náuseas, vómitos, fotosensibilidad, pseudotumor cerebral, coloración de los dientes si se administra durante el desarrollo dentario, y daño fetal.

Interacciones farmacológicas:

- Inhibe la depuración de Warfarina aumentando su vida media.
- Aumenta la C_{max} de la digoxina.
- Vuelve menos efectivos los anticonceptivos orales.

Aminoglucósidos

Aminoglucósidos.	
Amikacina.	"¡A mi casa! llega gente con neoplasias y estreptococos con tobramicina!"
Estreptomina.	
Gentamicina.	
Neomicina.	
Tobramicina.	

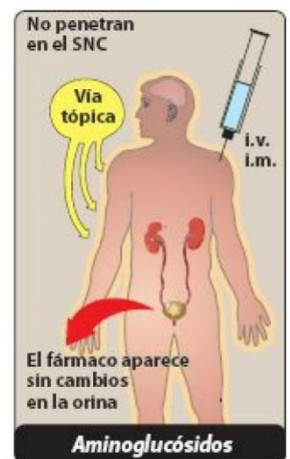
Importantes efectos tóxicos asociados justifican que hayan sido reemplazados hasta cierto punto por otros antibióticos más seguros

Mecanismo de acción: unión a subunidad 30S ribosomal.

Farmacocinética: IV/IM (excepto la neomicina de uso tópico por su nefrotoxicidad). Distribución variable en los tejidos. Llegan bien a endo y perilinfa del oído interno, túbulos renales y

placenta. NO son metabolizados. Eliminación renal.

Efectos adversos: debido a distribución causan:



Macrólidos y cetólidos

Macrólidos.	
Espiramicina.	"Macri espira sobre la teli"
Telitromicina.	
Claritromicina.	clarita de Erica
Eritromicina.	asíendo ruido".
Azitromicina.	

Usos: alérgicos a penicilinas.

Mecanismo de acción: se unen irreversiblemente a la subunidad 50S ribosomal.

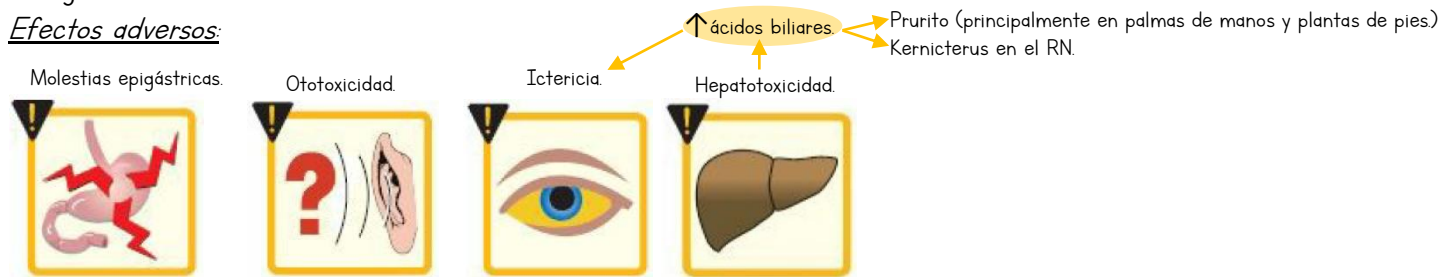
Farmacocinética: eritromicina VO con cubierta entérica. Hay variación con la ingesta de comidas.

- Claritromicina: ↑ absorción hasta 50% con la ingesta de comidas.
- Azitromicina: ↓ absorción con la ingesta de comidas.

Eritromicina se distribuye en todos los líquidos corporales excepto LCR, y suele acumularse en macrófagos. **Los 4 fármacos se concentran en el hígado.** Se oxidan por citocromos P450.

Eritromicina y azitromicina se excretan por bilis en menor parte por orina. Claritromicina se excreta por el riñón y el hígado.

Efectos adversos:



Contraindicaciones: IR, IH o miastenia gravis.

Interacciones farmacológicas de eritromicina, la telitromicina y la claritromicina:

- Elimina el metabolismo hepático de ciertos fármacos, haciendo que se acumulen.
- Elimina un microorganismo de la flora bacteriana que habitualmente inactiva la digoxina, lo que aumenta su reabsorción.

Otros

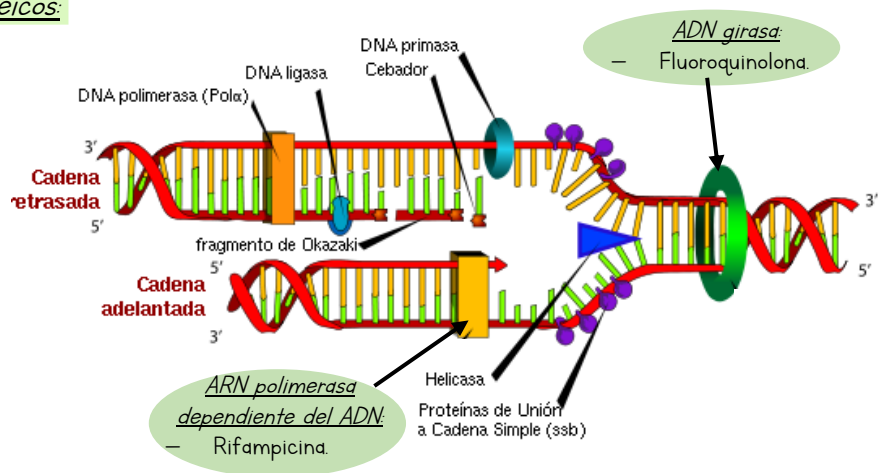
	Cloranfenicol.	Lincosamidas (lincomicina y clindamicina).	Estreptograminas (dalfopristina/quinupristina).	Linezolid.
Uso terapéutico.	Infecciones potencialmente letales en las que no existe otra alternativa (por el efecto adverso de anemia aplásica).	Bacterias anaerobias .	Combinación en una proporción de 30/70. Se reserva para <i>E. faecium</i> resistente a vancomicina (ERV).	Gram (+) resistentes.
Mec. De acción.	Unión a la subunidad 50S.			
Fármaco-cinética.	VO/IV. Amplia distribución (penetra LCR). Glucuronidación. Excreción renal. Secreción en leche materna.	VO. Amplia distribución (excepto LCR). Oxidación. Excreción renal y biliar.	IV. Penetra a macrófagos y PMN. Metabolismo hepático. Excreción biliar.	VO. Amplia distribución. Oxidación. Eliminación renal.
Efectos adversos.	Anemia aplásica, síndrome del lactante gris, "efecto disulfirán" (se produce en alcohólicos).	Exantemas cutáneos, colitis pseudomembranosa por sobrecrecimiento de <i>C. difficile</i> , trastornos funcionales hepáticos, miositis (↑CPK), mialgias, rabdomiólisis, IR	Irritación venosa, artralgias, mialgias e hiperbilirrubinemia	Molestias digestivas (náuseas y diarrea). Cefalea y exantemas. Trombocitopenia. En más de 28 días de uso: neuropatías periféricas irreversibles y la neuritis óptica (que causa ceguera).
Interacciones:	Bloqueo del metabolismo de la warfarina, la fenitoína, la tolbutamida y la clorpropamida, aumento de su concentración y potenciación de sus efectos.		Con la digoxina, al parecer por el mismo mecanismo que en el caso de la eritromicina.	

INHIBIDORES DE ÁCIDOS NUCLEICOS

Inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos:

✓ Fluoroquinolonas:

- Primera generación:
 - Ácido nalidíxico.
- Segunda generación:
 - Ciprofloxacina.
 - Norfloxacina.
 - Ofloxacina.
- Tercera generación:
 - Levofloxacina.
- Cuarta generación:
 - Moxifloxacina.



✓ Rifampicina.

Fluoroquinolonas

Mecanismo de acción: penetran la bacteria de forma pasiva por porinas e interfieren en la acción de la **ADN girasa** o **topoisomerasa IV**.

Farmacocinética: VO. Se distribuyen en todo el organismo. Se concentran en tejido óseo, la orina, el riñón y el tejido prostático, pero no el líquido prostático. Concentración muy baja en LCR. También se acumulan en macrófagos y PMN (efectiva contra microorganismos intracelulares). Eliminación renal (excepto moxifloxacina de eliminación biliar).

Efectos adversos: náuseas, vómitos y diarrea. Cefaleas y mareos o aturdimiento. Fototoxicidad. Tendinitis o ruptura tendinosa.

Contraindicaciones: pacientes con arritmias, embarazadas, lactantes.

Interacciones farmacológicas:

- Ciprofloxacina y la ofloxacina: inhiben el metabolismo de la teofilina aumentando sus concentraciones.
- Fluoroquinolonas de tercera y cuarta generación: pueden elevar las concentraciones séricas de warfarina, caféina y ciclosporina.

Rifampicina

Para el tratamiento de la tuberculosis.

Mecanismo de acción: inhibe la **ARN polimerasa**.

Farmacocinética: VO. Se distribuyen en todo el organismo, penetra LCR. Metabolismo hepático acorta su vida. Eliminación biliar o urinaria.

Efectos adversos: generalmente bien tolerada. Náuseas, vómitos y exantemas. La hepatitis y la muerte por insuficiencia hepática son raras.

INHIBIDORES DEL METABOLISMO

Actúan sobre el metabolismo del folato.

Inhibidores del metabolismo del folato:

- ✓ Inhibidores de la síntesis de folato (sulfamidas):
 - Mafenida.
 - Sulfadiazina de plata.
 - Sulfasalazina.
 - Sulfisoxazol.
- ✓ Inhibidores de la reducción de folato:
 - Pirimetamina.
 - Trimetoprima.
- ✓ Combinación de inhibidores de la síntesis y reducción:
 - Cotrimoxazol (trimetoprima + sulfametoxazol).

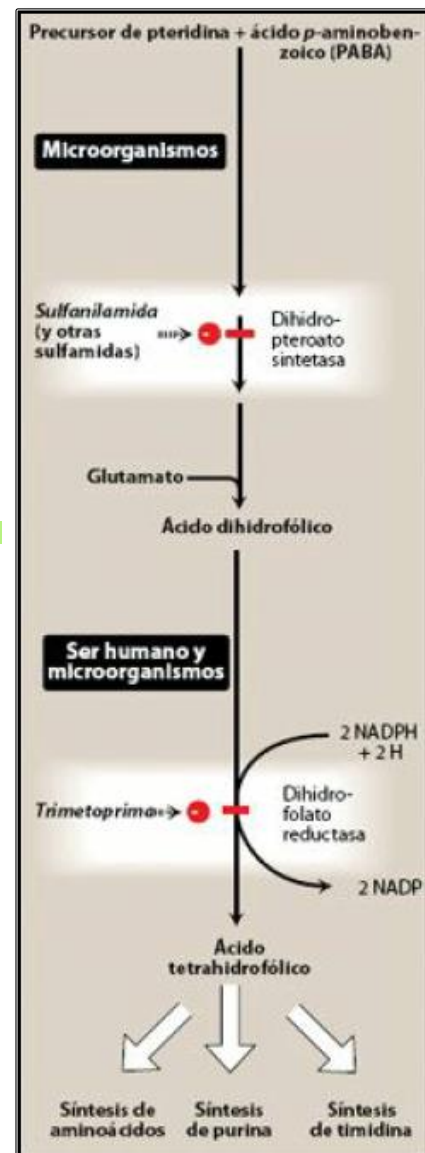
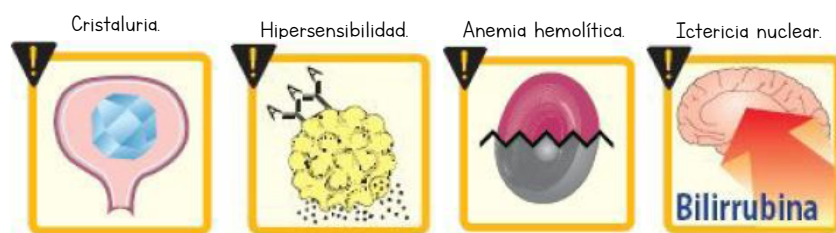
Sulfanilamidas

En muchos microorganismos, el ácido dihidrofólico se sintetiza a partir del ácido p-aminobenzoico (PABA), la pteridina y el glutamato. Todas las sulfamidas que se utilizan actualmente son análogos sintéticos del PABA.

Mecanismo de acción: **inhibe la dihidropteroato sintetasa**, inhibiendo así el ácido dihidrofólico bacteriano.

Farmacocinética: VO (excepto sulfasalazina). Se distribuyen por todo el agua corporal, penetran en LCR y también la placenta. Metabolismo hepático. Eliminación renal y también por leche.

Efectos adversos:



Interacciones farmacológicas:

- Potenciación transitoria del efecto hipoglucemiante de la tolbutamida o del efecto anticoagulante de la warfarina.
- Las concentraciones de metotrexato libre también pueden aumentar.

Contraindicaciones: recién nacidos, lactantes menores de 2 meses, embarazadas a término y pacientes que reciben metenamina para una ITU (Infección del Tracto Urinario).

Trimetoprima

Potente inhibidor de la dihidrofolato reductasa bacteriana, presenta un espectro antibacteriano similar al de las sulfamidas. Suele combinarse con sulfametoxazol, y forma el cotrimoxazol.

Mecanismo de acción: **inhibe la dihidrofolato reductasa.**

Farmacocinética: su vida media es similar a la del sulfametoxazol. Penetra en el LCR. Poca metabolización. Eliminación renal.

Efectos adversos: puede producir los efectos del déficit de ácido fólico: anemia megaloblástica, leucocitopenia y granulocitopenia.

Cotrimoxazol (trimetoprima + sulfametoxazol)

La actividad antimicrobiana de esta combinación es mayor que la suma de sus partes (sinergia).

Mecanismo de acción: El sulfametoxazol inhibe la incorporación del PABA a los precursores del ácido tetrahidrofolato, y la trimetoprima evita la reducción del dihidrofolato a tetrahidrofolato.

Farmacocinética: VO. Se distribuyen por todo el organismo. Trimetoprima se concentra en líquido prostático y vaginal. Fármacos originales y metabolitos son eliminados por orina.

Efectos adversos: exantemas cutáneos. Náuseas, vómitos, glositis y estomatitis. Anemia megaloblástica, leucocitopenia y trombocitopenia.

Antibióticos y embarazo.				
	Grupo A (seguros).	Grupo B (seguros con control).	Grupo C (teratogénicos en testeo humano).	Grupo D (teratogénicos en testeo con animales).
Carbapenémicos.	X	X		
Cefalosporinas.	X	X		
Monobactámicos.	X	X		
Inhibidores de la B-lactamasa.	X	X		
Penicilinas.	X	X		
Nitrofurantoina.	X	X		
Macrólidos.			X	
Sulfonamidas.			X	
Aminoglucósidos.			X	
Estreptomicina.				X
Kanamicina.				X

MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANA

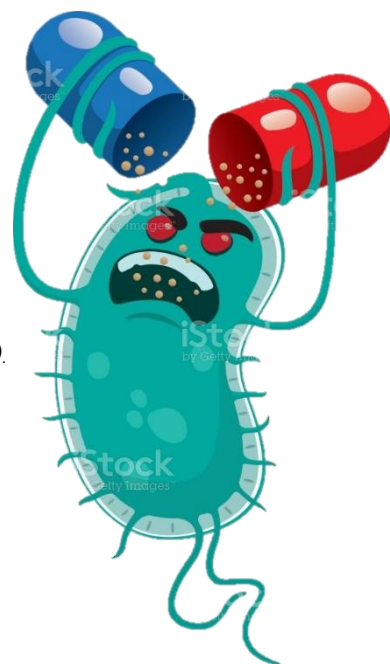
Se dice que un microorganismo es resistente a un antibiótico cuando la concentración máxima de éste que el huésped puede tolerar no es suficiente para detener el crecimiento del citado microorganismo.

Alteraciones genéticas:

1. **Mutaciones espontáneas del ADN.**
 - Por inserción, delección o sustitución de uno o más nucleótidos dentro del genoma.
2. **Transferencia del ADN.**
 - Transferencia del ADN de una bacteria a otra (a través de plásmidos).

Expresión alterada de proteínas:

1. **Modificación de los sitios blanco.**
 - Cambios en las PUP.
2. **Menor acumulación.**
 - Disminución de la captura de un antibiótico.
 - Aumento de la salida de un antibiótico (bombas de eflujo).
3. **Inactivación enzimática.**
 - β -lactamasas: inactivan penicilinas, cefalosporinas y otros.
 - Acetiltransferasas: inactivan el cloranfenicol o los aminoglucósidos.
 - Esterasas: hidrolizan el anillo lactona de los macrólidos.



FACTORES INDUCTORES DE RESISTENCIA BACTERIANA

1. Dosificación (espacio en el tiempo).

2. Dosis insuficiente (cantidad).
3. Con que se administra.
4. Tiempo de duración del tratamiento.

COMBINACIONES DE ANTIBIÓTICOS

Sinergia: la combinación de ambos fármacos es más potente que la suma de sus partes individuales:

→ $A50\% + B50\% = C120\%$ (hay sinergia).

Adición: se logra la suma de ambos fármacos:

→ $A50\% + B50\% = C100\%$ (hay adición).

Antagonismo: uno de los fármacos inhibe al otro:

→ $A50\% + B50\% = C80\%$ (hay antagonismo).

Indiferencia: los efectos de los fármacos no se suman ni se inhiben entre sí.

→ $A50\% + B50\% = A50\% + B50\%$ (hay indiferencia).

PROFILAXIS

En quienes se puede iniciar un tratamiento antibiótico a modo de profilaxis.

1. Antes de intervenciones quirúrgicas.
2. Personas expuestas al germen.
3. Paciente inmunosuprimido.
4. Reagudizaciones de enfermedades crónicas.

Antivirales.

Virus: "parásitos intracelulares que necesitan enzimas y macromoléculas de la célula huésped para su replicación".

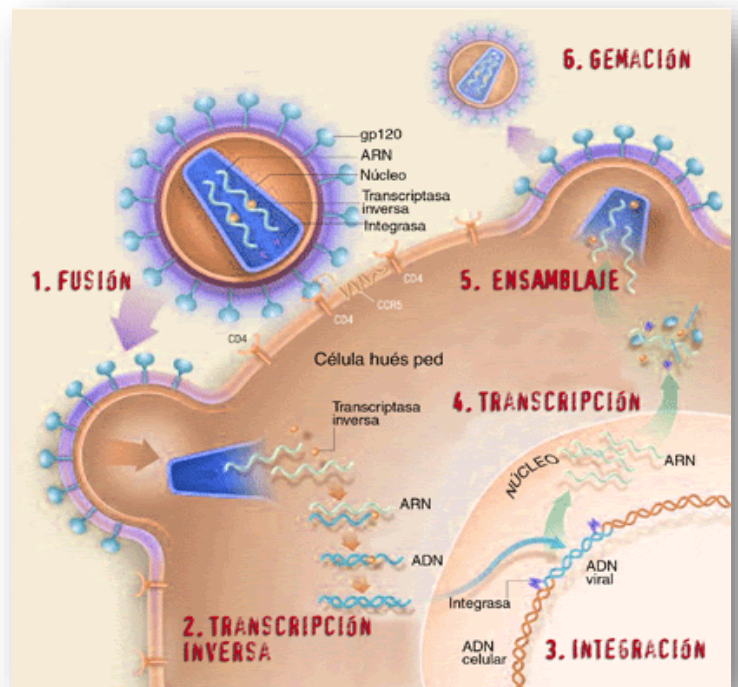
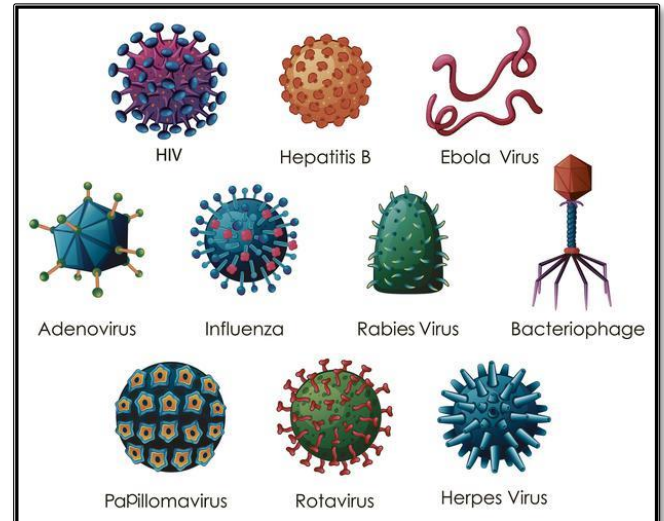
- Pocos fármacos son lo suficientemente selectivos para impedir la replicación vírica.
- Los **síntomas clínicos son tardíos** (aparecen cuando ya hay una carga viral importante).
- Los **fármacos** que bloquean la replicación vírica **tienen escasa eficacia**, sin embargo, son útiles profilácticamente.

Etapas del ciclo de multiplicación viral:

1. Adsorción, adhesión o fijación.
2. Penetración.
3. Denudación o pérdida del revestimiento.
4. Replicación del genoma viral.
5. Ensamblaje.
6. Liberación.

Ejemplo de ciclo viral (del VIH):

1. **Fusión:** las proteínas gp120 del virus toman contacto con las proteínas CD4 de la célula, produciendo la "fusión" de membranas y el ingreso del material vírico.
2. **Transcripción inversa:** el ARN viral se empieza a transcribir de forma inversa mediante la "transcriptasa inversa" en un ADN.
3. **Integración:** el ADN viral formado ingresa al núcleo y se integra al ADN celular mediante la "integrasa". El ADN del VIH formado se denomina "provirus".
4. **Transcripción:** cuando la célula transcribe su ADN, también transcribe el ADN viral, comenzando la formación de ARNm viral que irá al citoplasma a formar proteínas.
5. **Ensamblaje:** se empiezan a ensamblar las partículas virales maduras con las diferentes proteínas formadas por los ribosomas.
6. **Gemación:** las partículas virales brotan de la membrana celular, arrastrando consigo glucoproteínas del anfitrión como parte de su cubierta.



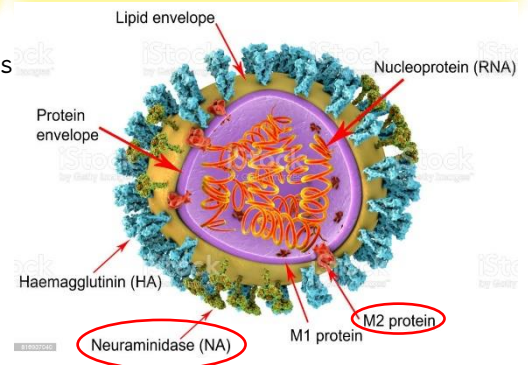
Objetivos terapéuticos de los antivirales:

- ✓ Actuar sobre alguna de las etapas del ciclo de multiplicación viral.
- ✓ Actuar sobre los virus ARN, ADN o ambos.
- ✓ Ser específicamente activa con el virus "target" (blanco), inhibiendo algún paso esencial de su metabolismo y debe poder debilitar a las cepas resistentes que puedan surgir.

Sólo algunos grupos de virus, responden a los fármacos antivirales disponibles. Estos fármacos se agrupan según el microorganismo afectante.

VIRUS RESPIRATORIOS

Existe tratamiento para los virus de la gripe A y B, además de infecciones producidas por el virus sincitial respiratorio (VSR).



Inhibidores de la neuraminidasa

	Oseltamivir.	Zanamivir.
	Son análogos del ácido siálico. Eficaces contra virus de la gripe A y B .	
Mecanismo de acción.	Inhiben la neuraminidasa vírica (las neuraminidasas son las encargadas de liberar al virus de las células infectadas, y favorecer así su diseminación).	
Farmacocinética.	Es un profármaco. VO. Se hidroliza en hígado a su forma activa.	Vía intranasal o inhalatoria.
	Excreción renal.	
Efectos adversos.	Gastrointestinales y náuseas (pueden aliviarse si se ingiere con comidas).	Irritación del tracto respiratorio.
Contraindicaciones.	Pacientes con asma y EPOC (puede causar broncoespasmos).	

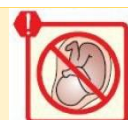
Inhibidores de la descapsidación vírica

	Amantadina.	Rimantadina.
	Contra virus de la gripe A . Eficacia terapéutica y preventiva.	
Mecanismo de acción.	Bloqueo M2 (proteína matriz de la membrana vírica que funciona como un canal necesario para que la membrana vírica se fusione con la membrana celular).	
Farmacocinética.	VO.	
	Se distribuye por todo el organismo, penetra en SNC, no se metaboliza extensamente, puede acumularse (toxicidad) y se elimina por orina.	No atraviesa al SNC. Metabolismo hepático. Eliminación renal.
Efectos adversos.	Insomnio, mareos, ataxia, alucinaciones, y convulsiones.	---
Contraindicaciones.	Intolerancia digestiva.	
	Embarazadas y lactantes (acciones embriotóxicas y teratógenas).	



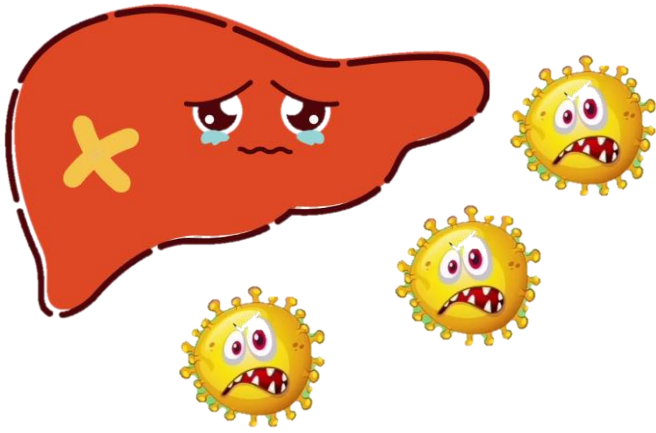
Ribavirina

	Ribavirina.
	Análogo sintético de la guanosina . Eficaz contra amplia gama de virus ARN y ADN . También para infecciones graves de VSR .
Mecanismo de acción.	Impide el encapsulamiento de ARNm vírico y bloquea la ARN polimerasa.
Farmacocinética.	VO, IV, aerosol. ↑ absorción si toma junto con comida grasa, se elimina por orina.
Efectos adversos.	Anemia transitoria que depende de la dosis, hiperbilirrubinemia.
Contraindicaciones.	Embarazadas.



VIRUS HEPÁTICOS

Virus de la hepatitis B y C son las causas más frecuentes de hepatitis crónica y son las únicas para las cuales se dispone actualmente de tratamiento.

	Interferón.	Lamivudina.	Adefovir.	Entecavir	Telbivudina.
	Familia de glucoproteínas inducibles naturales. Interferón- α sirve para hepatitis B y C y sarcoma de Kaposi .	Análogo de citosina.	Análogo de los nucleótidos. Infecciones por el VHB .	Análogo de guanosina. Útil en VHB resistente a lamivudina .	Análogo de la timidina. Infección por el VHB (no es eficaz contra el VIH).
Mecanismo de acción.	Al parecer induce enzimas de la célula huésped que inhiben la traducción del ARN vírico.	Inhibidor de la ADN polimerasa del virus de la hepatitis B (VHB), así como de la transcriptasa reversa del VIH.	Compite con el trifosfato de desoxiguanosina, por la transcriptasa inversa vírica.	Compite contra el sustrato natural de la transcriptasa inversa .	Compite con el trifosfato de timidina endógeno por la incorporación al ADN vírico .
Farmacocinética.	Vía intralesional, SC o IV. El metabolismo hepático lo hace desaparecer en plasma.	VO. Se distribuye ampliamente. Debe ser fosforilada a su forma trifosfato. Semivida plasmática de 9hs. 70% se elimina por orina sin cambios.	Única dosis diaria. Eliminación y secreción renal.	Única dosis diaria. Debe fosforilarse a su forma trifosfato.	VO. Única dosis diaria. Debe fosforilarse a su forma trifosfato. Eliminación renal.
Efectos adversos.	Síntomas gripales, fatiga, depresión mental. Efectos tóxicos como: granulocitopenia, la neurotoxicidad con somnolencia y trastornos de la conducta, la fatiga intensa y el adelgazamiento, los trastornos autoinmunes.	Es bien tolerada, pero puede aparecer cefalea y mareos.			

VIRUS DEL HERPES

La **acción** de los fármacos que son eficaces contra estos virus **se centra en la fase aguda** de las infecciones víricas, en la fase latente no tienen efecto alguno.

	Aciclovir.	Valaciclovir.	Cidofovir.	Foscarnet.	Ganciclovir.
	Análogo de guanosina. VHS 1 y 2, Virus de la varicela zoster (VZ) y Epstein-Barr.		Análogo de la citosina. Útil para la retinitis por CMV en HIV+.	Retinitis por CMV en VIH+. VHS o virus del herpes zóster resistente al aciclovir.	CMV.
Mecanismo de acción.	Inhibe la ADN polimerasa.		Inhibe la síntesis de ADN.	Inhibición reversible de la ARN y ADN polimerasas.	Inhibición competitiva de la ADN polimerasa vírica.
Farmacocinética.	VO, IV, tópica. Distribución por todo el organismo, hasta en LCR. Semivida 3hs. Se metaboliza a producto inactivo. Eliminación renal. Se acumula en pacientes con IR.	Tiene mayor biodisponibilidad V.O. que el Aciclovir y se hidroliza rápidamente a este compuesto.	IV, vía intravítrea y tópica.	IV. Distribución global. Más del 10% penetra en la matriz ósea. No requiere activación así que actúa en periodo de latencia. El fármaco original se elimina por la orina.	IV. Distribución global hasta el LCR. Se acumula en pacientes con IR.
Efectos adversos.	Irritación local en la aplicación tópica, y cefalea, diarrea, náuseas y vómitos tras la administración oral. Las dosis altas de valaciclovir pueden causar trastornos digestivos y púrpura trombocitopénica trombótica en los pacientes con sida.		Neutrocitopenia, acidosis metabólica e hipotonía ocular.	Nefrotoxicidad, anemia, náuseas y fiebre. Hipocalcemia e hipomagnesemia.	Neutrocitopenia. Cancerígeno, embriotóxico y teratogénico.

	Penciclovir.	Famciclovir.
	Nucleósido acíclico derivado de la guanosina. VHS-1, VHS-2 y VZ.	Análogo acíclico de la 2'-desoxiguanosina. Para el tratamiento del herpes zoster agudo.
Mecanismo de acción.	Inhibe la ADN polimerasa del VHS.	
Farmacocinética.	Tópico. Se fosforila a su forma trifosfato. Tiene una semivida intracelular de 20 a 30 veces más prolongada que el trifosfato de aciclovir.	VO. Profármaco que se metaboliza a Penciclovir.
Efectos adversos.		Cefaleas y náuseas.

VIH

El tratamiento primario consiste en administrar dos ITIAN con un inhibidor de la proteasa o un ITINN. Los objetivos del tratamiento consisten en suprimir de un modo máximo y duradero la replicación del virus, restaurar y preservar la función inmunitaria, reducir la morbilidad y mortalidad por el VIH, y mejorar la calidad de vida.

ITIAN (Inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleótidos)

Mecanismo de acción: son análogos de los ribósidos naturales, pero carecen de un grupo 3'-hidroxilo. Al ser incorporados en el ADN vírico, inhiben el posterior alargamiento del ese ADN.

Farmacocinética: se eliminan principalmente por vía renal y todos requieren el ajuste de las dosis en caso de insuficiencia renal, a excepción del abacavir, que es metabolizado por la alcohol deshidrogenasa y la glucuroniltransferasa.

Efectos adversos: toxicidad, con neuropatías periféricas, pancreatitis y lipoatrofia. Acción tóxica hepática potencialmente mortal, que se caracteriza por acidosis láctica y hepatomegalia con esteatosis.

	Zidovudina (AZT).	Lamivudina (3TC).	Abacavir (ABC)
	Autorizado en niños y adultos, así como en la prevención de la infección prenatal en la embarazada.	Autorizada para el tratamiento del VIH en combinación con la AZT.	Puede presentar cierta resistencia cruzada con las cepas resistentes a la AZT y a la Lamivudina.
Farmacocinética.	VO. Excreción renal.		
	Llega al LCR. Semivida de 1h. Metabolismo hepático.	Buena biodisponibilidad.	
Efectos adversos.	Tóxica para médula ósea. Cefaleas.		Trastornos gastrointestinales, cefalea y mareos.

ITIN (Inhibidores de transcriptasa inversa No análogos de nucleótidos)

	Nevirapina (NVP).	Delavirdina (DLV).	Efavirenz (EFV).
	Se utiliza en combinación con otros fármacos antirretrovíricos para el tratamiento de VIH-I en adultos y niños.		
Farmacocinética.	VO. Distribución global, llega al feto, leche materna y LCR. Eliminación renal.	VO. Metabolismo extenso. Excreción renal y biliar.	VO (aumenta absorción con comidas grasas). Distribución global. Se une a Albumina. Semivida de 40h. Se metaboliza ampliamente.
Efectos adversos.	Exantemas.		
	Fiebre, cefalea, elevación de las transaminasas séricas y hepatotoxicidad letal.		Mareos, cefalea, pesadillas y pérdida de la capacidad de concentración.

Inhibidores de la proteasa

Mecanismo de acción: inhibidores reversibles de la aspartilproteasa del VIH, la enzima vírica responsable de la escisión de la poliproteína vírica en una serie de enzimas esenciales (transcriptasa inversa, proteasa e integrasa) y proteínas estructurales.

Farmacocinética: presentan escasa biodisponibilidad VO. Las comidas ricas en grasas aumentan sustancialmente la biodisponibilidad de algunos de estos y disminuyen la de otros. Son sustratos para la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450. Su metabolismo es extenso y una cantidad muy pequeña de los inhibidores de la proteasa se elimina sin cambios por la orina, por lo cual no es necesario ajustar las dosis en la insuficiencia renal.

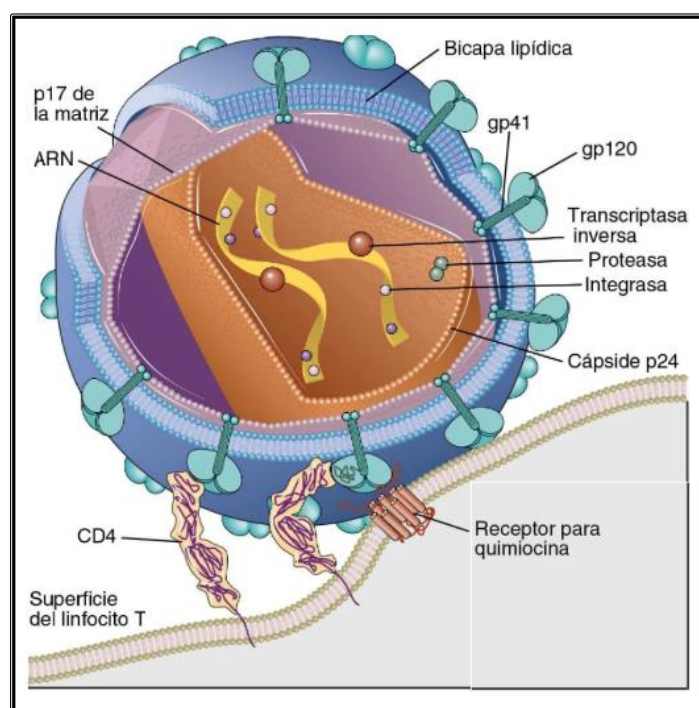
Efectos adversos



	Ritonavir (RTV).	Saquinavir (SQV).	Indinavir (IDV).
	Se emplea como "reforzador farmacocinético" de otros inhibidores de la proteasa.	Para aumentar la biodisponibilidad, se administra con una dosis baja de ritonavir.	
Mecanismo de acción.	Potente inhibidor de la CYP3A. Su administración conjunta aumenta la biodisponibilidad del segundo inhibidor de la proteasa utilizado.		
Farmacocinética.	Metabolización y excreción biliar.		VO. Acidez gástrica es necesaria para su absorción.
Efectos adversos.	Náuseas, vómitos, diarrea, cefalea y parestesias peribucles.	Cefalea, astenia, diarrea, náuseas y otros trastornos gastrointestinales.	Nefrolitiasis e hiperbilirrubinemia.

Inhibidores de la entrada

	Enfuvirtida.	Maraviroc.
Mecanismo de acción.	Se une a gp41 e impide la fusión.	Bloquea el coreceptor CCR5 que actúa junto con la gp41 para facilitar la entrada del VIH.
Farmacocinética.	SC.	VO (comprimidos). Metabolismo hepático.
Efectos adversos.	En la inyección: dolor, el eritema, induración y nódulos.	



Inhibidores de la integrasa

	Raltegravir, dolutegravir, elvitegravir.
Mecanismo de acción.	Inhiben la integrasa del VIH, uniéndose a esta enzima y bloqueándola, impidiendo que el ADN viral creado por la acción de la transcriptasa inversa, se integre en el ADN de la célula humana.
Efectos adversos.	Náuseas, cefalea y diarrea.



Medicamentos del aparato respiratorio.

El asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la rinitis alérgica son enfermedades respiratorias frecuentes. Todos estos procesos pueden acompañarse de una tos molesta, que puede ser el único síntoma que presente el paciente.

ASMA

Enfermedad inflamatoria de las **vías aéreas** caracterizada por **obstrucción** crónica y **reversible** de las vías aéreas.

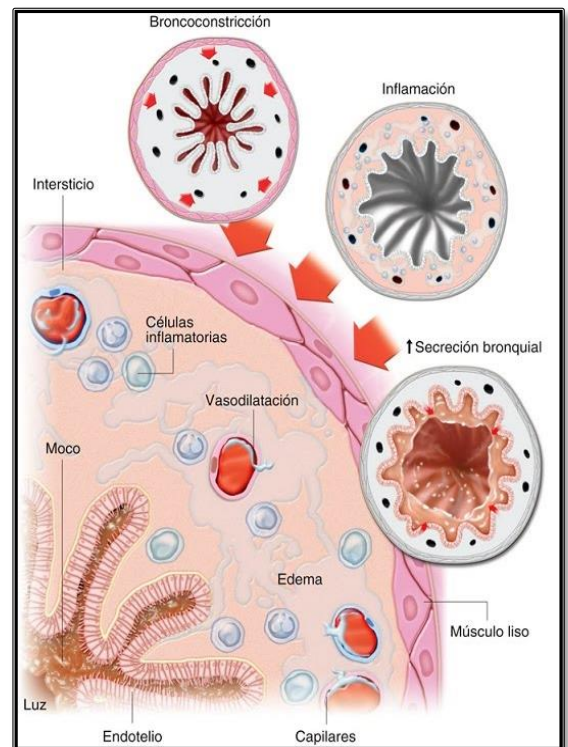
- Se presenta con broncoconstricción, aumento en la secreción de moco, edema e hiperreactividad bronquial.
- El paciente presenta síntomas muy característicos: **disnea, tos, sibilancias**.
- Debemos contar con un tratamiento de alivio rápido y otro para evitar futuras crisis.
 - En general se asocian un broncodilatador de acción corta para la fase temprana (crisis) y un corticoide + broncodilatador de acción prolongada para la fase tardía (5-6h de la crisis) del ASMA

En dicha enfermedad van a participar:

- Eosinófilos fabricando leucotrienos, interleuquinas, tromboxanos, proteínas, etc.
- Mastocitos y macrófagos histamina y PgD2.
- Linfocitos Th2, y LB (secretando IgE).
- Interleuquinas IL-3, IL-4, IL-5, IL-13.
- Leucotrienos C4, E4, D4, B4.

Para el tratamiento vamos a disponer de:

1. Broncodilatadores:
 - ✓ B2-adrenérgicos.
 - ✓ Anticolinérgicos.
 - ✓ Xantinas (teofilina).
2. Antiinflamatorios:
 - ✓ Corticoides.
 - ✓ Antileucotrienos.
 - ✓ Cromoglicato de sodio.
 - ✓ Omalizumab (anticuerpo monoclonal inhibidor de los mediadores inflamatorios).



Broncodilatadores

B2 adrenérgicos:

Los agonistas adrenérgicos inhalados con actividad β_2 son los fármacos de elección en el asma leve, es decir, en los pacientes que presentan sólo síntomas ocasionales e intermitentes.

- Hay de dos tipos: acción corta y acción prolongada.
- Función:
 - ✓ Inhiben transmisión colinérgica.
 - ✓ Inhiben la liberación de histamina, prostaglandinas y leucotrienos (mediadores inflamatorios).
 - ✓ Estimulan el clearance mucociliar.
 - ✓ Relajan el músculo liso bronquial.
 - ✓ Vasoconstricción.

	BAAC (Beta Adrenérgicos de Acción Corta).	BAAP (Beta Adrenérgicos de Acción Prolongada).
Fármacos.	Salbutamol, levosalbutamol, albuterol, levalterol.	Salmeterol, formoterol, indacaterol, vilanterol.
Inicio de acción.	5 a 30 mins.	3 a 5 hs.
Duración del efecto.	4 a 6 hs.	Al menos 12 hs.
Administración.	Inhalatoria (aerosol, polvo seco para inhalar) pero viene la administración para nebulizar y en comprimidos orales.	Inhalatoria (aerosol, polvo seco para inhalar). Generalmente vienen combinados con corticoides.
Indicaciones.	Crisis asmática.	Asma crónico. No sirven para crisis asmáticas ya que son de inicio lento.
Efectos adversos.	<i>Principales:</i> temblor, taquicardia, palpitaciones, ansiedad, nerviosismo, irritabilidad, arritmias. <i>Otros:</i> insomnios, cefaleas, hiperglucemia, hipopotasemia, hipomagnesemia, etc.	

Presentaciones para inhalación del polvo seco:Presentación para inhalación en aerosol:Presentación para nebulización:Anticolinérgicos:

Son **menos eficaces**, en general, que los agonistas adrenérgicos β_2 .

	Bromuro de ipratropio.	Bromuro de tiotropio.
Mecanismo de acción.	Actúa sobre los receptores M3 del músculo liso bronquial e inhibe la secreción de las glándulas mucosas.	Actúa sobre los receptores M1 y M3 .
Duración del efecto.	1 a 2 hs (acción corta).	24 a 32 hs (acción prolongada).
Administración.	Inhalatoria (aerosol, nebulización).	Inhalatoria.
Indicaciones.	Pacientes que no toleran los β_2 -adrenérgicos.	
Efectos adversos.	Sequedad bucal, enlentecimiento del tránsito digestivo, prurito nasal, epistaxis.	
Contraindicaciones.	Pacientes con glaucoma, hipertrofia prostática por los efectos anticolinérgicos.	

Teofilina:

Alivia la obstrucción del flujo aéreo en el **asma crónica** y disminuye sus síntomas. Inhibe la llegada de Th2.

Farmacocinética: VO (existen varios preparados de liberación prolongada). **Metabolismo hepático** (es un sustrato para la CYP1A2 y el citocromo 3A4).

Efectos adversos: cefalea, ansiedad, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarreas, temblor. **Convulsiones o arritmias potencialmente letales (por sobredosis)**. Interactúa desfavorablemente con muchos fármacos.

Antiinflamatorios

Corticoides:

Beclometasona.

Flunisolide.

Fluticasona.

Mometasona.

Budesonide.

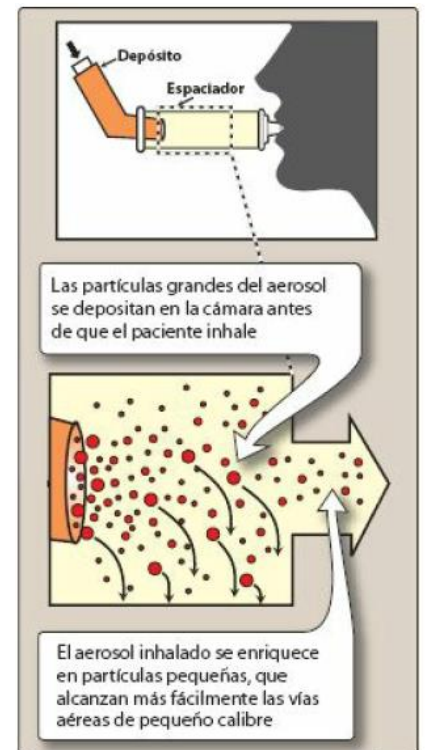
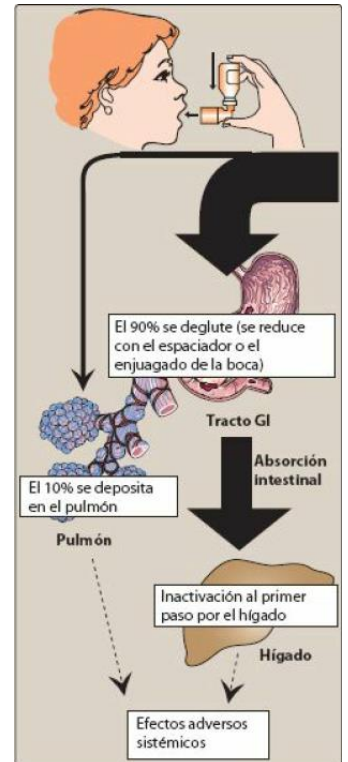
Ciclesonide.

Los corticoesteroides inhalados (CEI) son los **fármacos de primera elección en los pacientes con asma persistente**.

Acción: inhiben la fosfolipasa A2, inhibiendo la liberación de ácido araquidónico disminuyendo así la cascada inflamatoria, revierten el edema, inhiben liberación de leucotrienos, entre otras acciones (son antiinflamatorios de la mucosa nasal o de la vía aérea).

Vías de administración:

- I. **INHALACIÓN:** la técnica de inhalación apropiada tiene una importancia crítica.
 - a) **Inhaladores dosificadores** contienen propelentes que eyectan el medicamento a partir del depósito. Se debe inhalar **LENTA y PROFUNDAMENTE** cuando se active el dispositivo así se evita que la medicación quede impactada en la mucosa laríngea. Si la administración es inapropiada, puede ocurrir que una gran fracción (80-90%) de los glucocorticoides inhalados se deposite en la boca y la faringe y/o se degluta y únicamente el 10-20% llegue a las vías aéreas. Si los CEI se inhalan de modo inapropiado, la absorción sistémica y los efectos adversos son mucho más probables.
 - b) **Inhaladores en polvo seco** se debe inhalar **RÁPIDA Y PROFUNDAMENTE** para optimizar la llegada del fármaco a los pulmones. Incluso si la administración es adecuada, el depósito del corticoesteroide sobre la mucosa oral y laríngea puede producir efectos adversos, como candidiasis orofaríngea y ronquera. Si el paciente realiza un enjuague de estos tejidos mediante la técnica de "silbar y escupir" deberían evitarse los citados efectos adversos.
2. **ORAL/SISTÉMICA:** en crisis asmáticas graves se puede requerir la *metilprednisolona* IV o *prednisona* por VO. Cuando el paciente mejora, se reduce gradualmente la dosis del fármaco hasta suspenderlo al cabo de 1 a 2 semanas.
3. **ESPACIADORES:** un espaciador es una **voluminosa cámara** acoplada al inhalador dosificador. La cámara reduce la velocidad del aerosol inyectado antes de que penetre en la boca, y esto permite que las partículas de mayor tamaño se depositen en la cámara. En cambio, las partículas más pequeñas, alcanzan más fácilmente las vías aéreas. Se recomienda prácticamente a todos los pacientes, especialmente a los niños menores de 5 años y los ancianos, para quienes puede ser difícil coordinar la pulsación con la inhalación. Los espaciadores se han de lavar o aclarar con regularidad para disminuir el riesgo de que crezcan bacterias, hongos o levaduras y provoquen un ataque de asma.



Efectos adversos: disfonía o candidiasis bucofaríngea si se llegan a acumular, puede haber **reacciones alérgicas** o inflamatorias como rinitis, dermatitis, etc.

- Los corticoides inducen cambios genéticos, haciendo que se expresen en menor cantidad distintas enzimas (por eso el efecto crónico).

BAAP y corticoides: Se los administra de manera inhalada y se los usa para evitar las exacerbaciones/crisis de un paciente asmático. Ejemplos:

Formoterol + budesonide.

Formoterol + mometasona.

Salmeterol + fluticasona.

Modificaciones de leucotrienos:

	Zafirlukast y montelukast.	Zileutón.
Mecanismo de acción.	Antagonistas competitivos selectivos de los receptores de leucotrienos. Inhibe LTC ₄ , LTD ₄ , LTE ₄	Inhibidor de la enzima 5- lipooxigenasa (evita que se formen leucotrienos). Además de LTC ₄ , LTD ₄ , LTE ₄ , también inhibe LTB ₄ .
	Ambas acciones llevan a disminuir la inflamación, la hiperreactividad bronquial y la permeabilidad vascular.	
Uso terapéutico.	Pacientes con asma inducido por el ejercicio, el frío, y el uso de aspirina (se usan de forma preventiva, no actúan de manera inmediata).	
Farmacocinética	VO (alimentos dificultan la absorción del zafirlukast). 90% se une a proteínas plasmáticas. Amplia metabolización hepática.	
	Eliminación biliar.	Eliminación renal.
Efectos adversos.	↑ enzimas hepáticas, cefalea, dispepsia, náuseas, vómitos, diarreas, etc.	

Cromoglicato de sodio:

Es un **antiinflamatorio profiláctico**, ya que inhibe la desgranulación de mastocitos. No tiene efecto en crisis asmática ya que en esa situación los mastocitos ya están desgranulados.

Mecanismo de acción: **inhibe la desgranulación de mastocitos** y la liberación de histamina.

Administración: oral, aerosoles, colirio, solución nasal, ampollas.

Efectos adversos: irritación de garganta, boca seca, tos, sabor desagradable.

Omalizumab:

Es un anticuerpo monoclonal.

Mecanismo de acción: **unión selectiva a la IgE**. De esta forma impide que se una a los receptores de los mastocitos y basófilos.

Debido a su alto costo, a las limitaciones de la dosificación y a los datos disponibles de ensayos clínicos, no se suele utilizar como tratamiento de primera línea.

EPOC

Enfermedad pulmonar caracterizada por la **obstrucción crónica irreversible** y progresiva del flujo aéreo

- Su principal factor de riesgo es el tabaquismo, es por eso que vemos que dicha patología se presenta a partir de 35 años aproximadamente.
- Sus síntomas son: tos productiva, expectoración, disnea, opresión torácica, dificultad para dormir, fatiga.
- El tratamiento se va a basar en aliviar los síntomas y evitar la progresión de la enfermedad.



Para el tratamiento se dispone de:

1. Broncodilatadores:
 - ✓ B2-adrenérgicos.
 - ✓ Anticolinérgicos.
2. Antiinflamatorios:
 - ✓ Corticoides.
 - ✓ Roflumilast (inhibidor selectivo de la PDE4).

Ya fueron descritos con anterioridad.

Broncodilatadores

Son la base del tratamiento para EPOC. Estos medicamentos aumentan el flujo aéreo, alivian los síntomas y reducen la frecuencia de las exacerbaciones.

Anticolinérgicos (ipratropio y tiotropio): son el **tratamiento de primera elección** para un paciente con EPOC.

B2 adrenérgicos (salmeterol).

Antiinflamatorios

Corticoesteroides:

La adición de un CEI a un broncodilatador de acción prolongada puede mejorar los síntomas, la función pulmonar y la calidad de vida del paciente. SOLO USAR CUANDO EL VEFI es <50% (por riesgo de desarrollar neumonía por la inmunosupresión).

Roflumilast:

Se utiliza en pacientes con EPOC con bronquitis crónica grave. No sirve para alivio rápido ya que no es un broncodilatador. Se utiliza para mejorar los síntomas, la función pulmonar y disminuir las exacerbaciones.

Acción: inhibe la fosfodiesterasa 4.

Farmacocinética: VO. Metabolismo hepático. Eliminación renal.

Efectos adversos: náuseas, vómitos, diarrea, cefalea.

RINITIS ALÉRGICA

La rinitis es una inflamación de las mucosas nasales que se caracteriza por estornudos, prurito nasal/ocular, rinorrea acuosa y congestión nasal.

- Los ataques pueden desencadenarse por inhalación de un alérgeno.
- El material extraño interactúa con los mastocitos revestidos de IgE generada en respuesta a la exposición del alérgeno.
- Los mastocitos liberan mediadores, como histamina, leucotrienos y factores quimiotácticos que promueven el espasmo bronquiolar y el engrosamiento de la mucosa por edema e inflamación celular.
- Las combinaciones de antihistamínicos orales con descongestionantes son los tratamientos de primera línea para la rinitis alérgica.

Antihistamínicos:

Difenhidramina.

Clorfenamina.

Loratadina.

Fexofenadina.

Azelastina intranasal.

Son lo más utilizados en rinitis alérgica.

Acción: antagonistas del receptor H1. ↓ los síntomas generados por la liberación de histamina.

Farmacocinética: aplicación ocular y nasal.

Efectos adversos: sequedad ocular y bucal, trastornos de la micción y/o la defecación. Estreñimiento.

Agonistas α-adrenérgicos (descongestionantes):

Fenilefrina (acción corta).

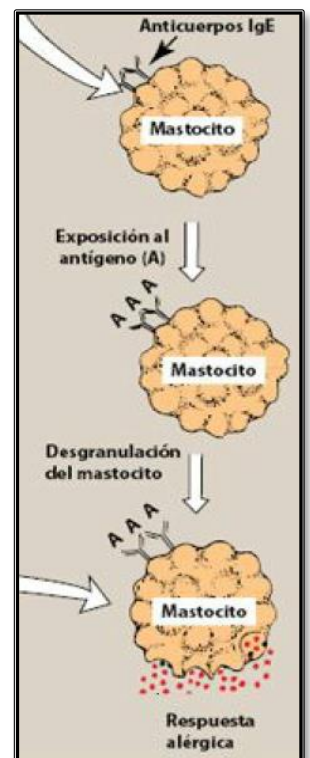
Oximetazolina (acción prolongada).

Son **descongestionantes nasales** de acción breve. Se combinan con los antihistamínicos cuando la rinitis tiene congestión.

Acción: contraen las arteriolas dilatadas de la mucosa nasal y reducen la resistencia de las vías aéreas.

Administración: VO, aumenta la duración de acción, pero también los efectos sistémicos.

Efectos adversos: no usarse por más de 3 días debido al riesgo de congestión nasal de rebote (rinitis farmacológica).



Corticoides:

Beclometasona.

Budesonida.

Fluticasona.

Ciclesonida.

Mometasona.

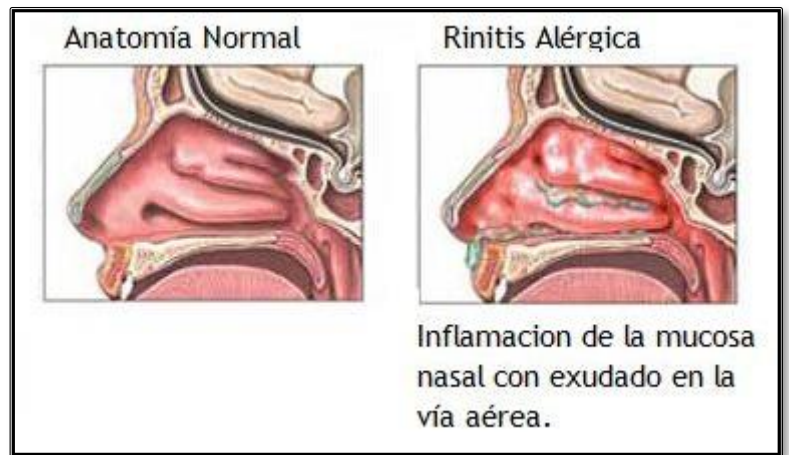
Triamcinolona.

Son eficaces cuando se administran en **spray nasal**.

Para evitar la absorción sistémica hay que advertir al paciente sobre la importancia de que el

fármaco se deposite localmente (**NO DEBE INHALARSE PROFUNDAMENTE**, ya que el tejido blanco es la nariz y no los pulmones ni la garganta).

Efectos adversos de tipo local, como irritación nasal, epistaxis, odinofagia y, raras veces, candidiasis.

Cromoglicato de sodio intranasal:

Administración: debe administrarse al menos 1 a 2 semanas antes de la exposición al alérgeno.

Duración del efecto: corta, hay que aplicar varias veces al día.

Montelukast (antagonista de leucotrienos):

Está indicado para el tratamiento de la rinitis alérgica estacional y perenne.

PARA LA TOS (ANTITUSÍGENOS)

Opioides.		
	Codeína.	Dextrometorfano.
	Tratamiento de referencia	Derivado sintético de la morfina.
Mecanismo de acción.	↓ sensibilidad de los centros tusígenos en el SNC y disminuye la secreción de moco.	
Efectos adversos.	Estreñimiento, disforia y fatiga, además de su potencial adictivo.	Puede producir disforia a dosis altas, con posibilidad de consumo abusivo.

Benzonatato:

Mecanismo de acción: ↓ sensibilidad de los receptores periféricos localizados en las vías respiratorias, los pulmones y la pleura.

Posee actividad anestésica local, la que se observa sobre las mucosas en la administración oral.



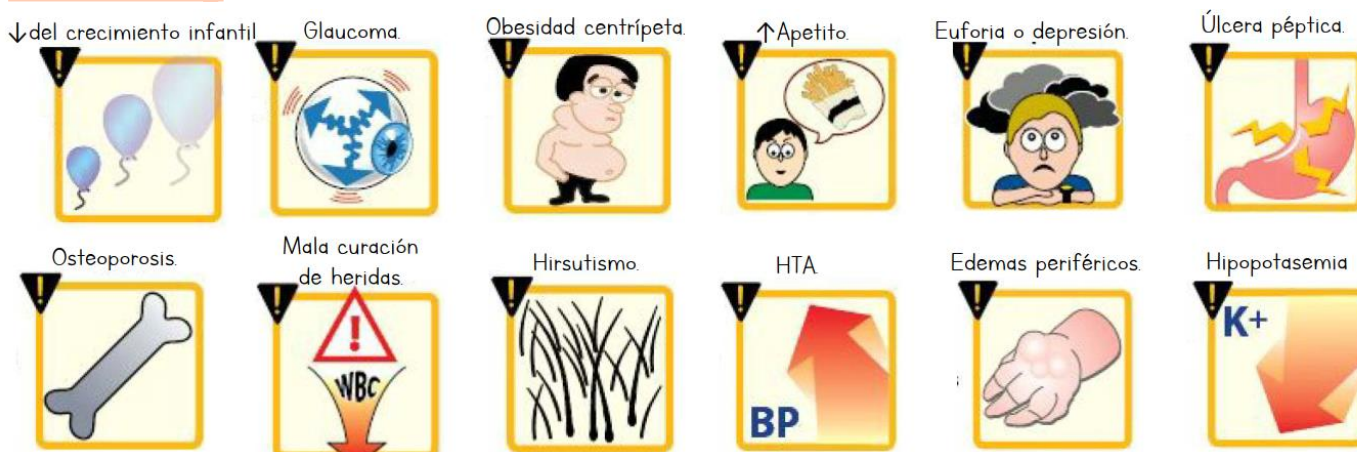
Glucocorticoides.

Antiinflamatorios esteroideos con acciones antiinflamatorias e inmunosupresoras.

- Poseen una *alta unión de proteínas*.

Glucocorticoides.		
Vida media.	Fármaco.	Vía de administración.
Corta (8-12hs).	Hidrocortisona.	Oral, IV, IM, tópica.
	Cortisona.	Oral
Media (18-36hs).	Deflacort.	Oral.
	Prednisolona.	Oral.
	Prednisona.	Oral, tópica, IM, IV.
	Metilprednisolona.	Oral, tópica, IM, IV, intraarticular.
	Triamcinolona.	Oral, tópica, IM, IV, intraarticular, inhalatoria, aerosol nasal.
	Parametasona.	Tópica, IM.
	Fludrocortisona.	Oral.
	Fluticasona.	Inhalación y aerosol nasal.
	Flunisolide.	
	Ciclesonide.	
	Budesonide.	
	Beclometasona.	
	Mometasona.	
Larga (36-55hs).	Dexametasona.	Oral, IV, IM.
	Betametasona.	Oral, IV, IM, tópica.

Efectos adversos:



- Adm tópica e inhalados: se absorben en cierto grado y pueden causar una supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales.
- Adm exógena: catabolismo de grasas y proteínas, osteoporosis, debilidad muscular y glaucoma.
- Otros: cataratas, miopatía, insomnio, ansiedad, necrosis vascular, equimosis, estrías purpúricas

Contraindicaciones:

- ✗ **Glaucoma, osteoporosis, hirsutismo, úlcera péptica, obesidad, síndrome-enfermedad de Cushing.**

Indicaciones:

- ✓ Enfermedades alérgicas, respiratorias, inflamatorias, reumáticas, tratamiento de la enfermedad de Addison, la hiperplasia suprarrenal congénita y en la insuficiencia suprarrenocortical secundaria o terciaria
- ✓ **Prednisona**: se prefiere en el **embarazo** porque minimiza los efectos esteroideos sobre el feto.
- ✓ **Bebé prematuro**: para la **maduración pulmonar**.

Contraindicaciones:

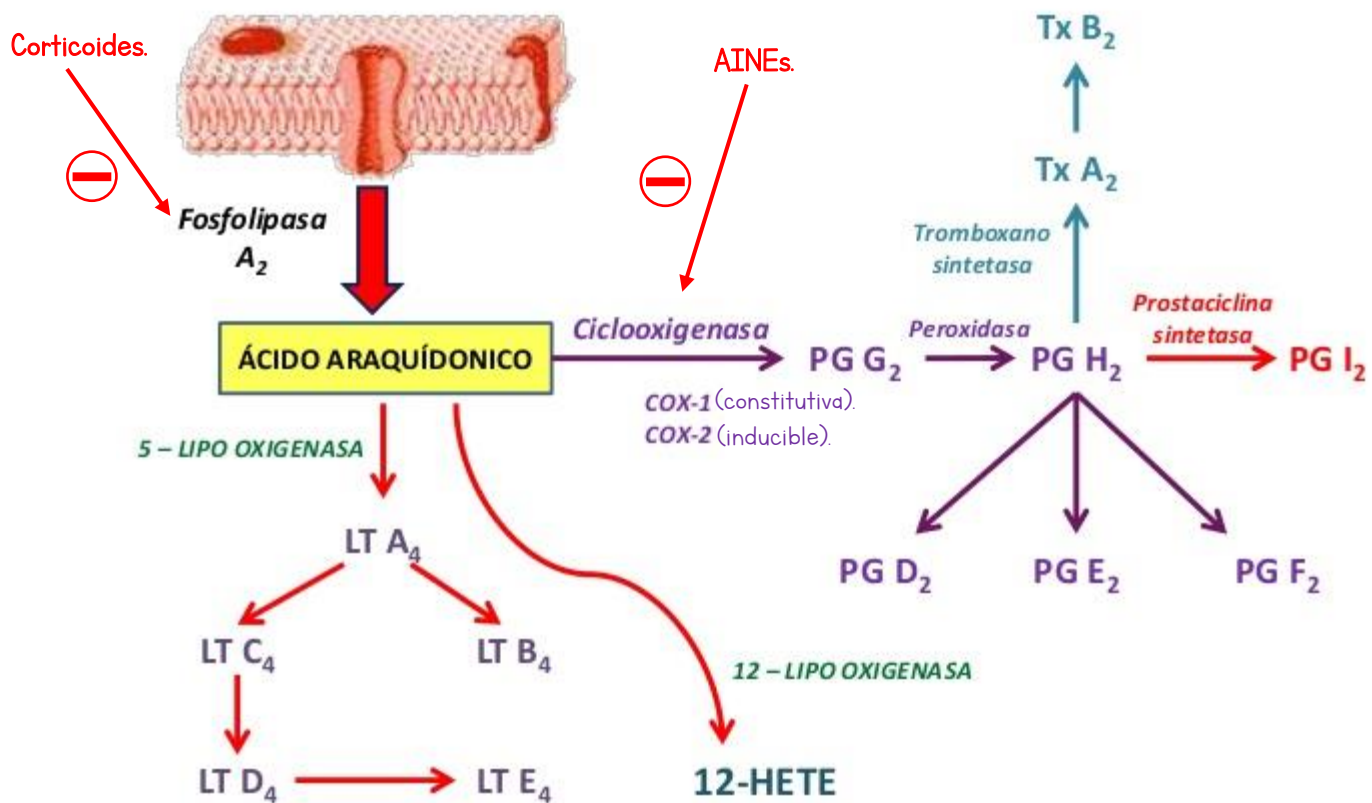
AINES (antiinflamatorios no esteroideos).

Son medicamentos que actúan bloqueando la síntesis de prostaglandinas y su efecto es antiinflamatorio, analgésico (disminuye el dolor) y antipirético (disminuye la fiebre).

- El AINE prototipo es el ácido acetilsalicílico (aspirina).
- Otras funciones muy específicas son: antiagregación plaquetaria, inducción de las contracciones uterinas (parto prematuro) y cierre del ductus A-V de Botal (malformaciones congénitas).
- Pueden bloquear la acción de la COX-1 y la COX-2.

Los antiinflamatorios ESTEROIDEOS son los corticoides.

Metabolismo del ácido araquidónico (omega 6):



Farmacocinética:

Administración y absorción:

- Se prefiere la administración oral, donde tienen una rápida y buena absorción (los alimentos y los antiácidos pueden modificar el tiempo en el que se absorben algunos de ellos, pero no modifican la cantidad absorbida).
- Para el dolor agudo la vía de elección es la IV.
- También pueden tener presentación tópica, rectal.

Distribución:

- Poseen alta unión a proteínas, de manera reversible.
- Tienen gran liposolubilidad.
- Su distribución por el organismo es pasiva y depende del pH.

Metabolismo:

- Se metabolizan en el hígado por la familia enzimática del citocromo P450 CYP3A como el CYP3A4, CYP2C, CYP2C19 o CYP2C9.
- Poseen buena biodisponibilidad.

Eliminación:

- Su principal vía de eliminación es renal, aunque hay algunos que poseen una excreción por materia fecal.

CLASIFICACIÓN

Salicilatos.	Derivados del ácido acético:	
Ácido acetilsalicílico (aspirina). Salicilamina. Clonixina. Clonixinato de lisina. Etersalato. Salsalato o ácido salicílico.	<u>Del indol acético:</u>	<u>Del arilo acético:</u>
	Glucametacina. Acemetacina. Oxametacina. Indometacina. Proglumetacina. Sulindac. Tolmetin. Difenpiramida.	Aceclofenaco. Diclofenaco. Ketorolaco. Etodolaco. Fentiazaco. Bufexamaco. Zomepiraco.

Ácidos enólicos.		Derivados del arilpropionico o ácido propiónico.	Derivados antranílicos o fenamatos.
<u>Pirazólicos:</u> Metamizol (dipirona). Clofezona. Fenilbutazona. Oxifenbutazona. Feprazona. Mofebutazona. Nifenazona. Aminofenazona.	<u>Oxicams:</u> Oxaprocina. Droxicam. Meloxicam. Tenoxicam. Piroxicam.	Ibuprofeno. Fenoprofeno. Ketoprofeno. Piketafreno. Naproxeno. Ibuproxam. Tiaprofeno. Indoprofeno. Benoxaprofeno. Suprofen. Dexibuprofeno. Dexketoprofeno.	Ácido mefenámico. Ácido meclofenámico. Etofenamato. Ácido flufenámico. Ácido tolfenámico. Ácido niflumico.

Inhibidores selectivos de la COX- 2	
Celecoxib. Rofecoxib. Valdecoxib. Etoricoxib.	Retirados del mercado.

Los fármacos resaltados en rojo, son los que hay que recordar.

Salicilatos

Acción: inhibe irreversiblemente la COX-I y modifica la actividad de COX-2, provocando las siguientes acciones:

1. Antiinflamatoria.
2. Analgésico.
3. Antipirético.
4. Respiratorias (a dosis altas causa hiperventilación).
5. Gástricas ($\uparrow$ el HCl y $\downarrow$ el moco protector).
6. Plaquetas (antiagregante plaquetario).
7. Renal (contrae la art. Aferente activando el SRAA).



Uso terapéutico gota, fiebre reumática, artrosis, artritis reumática. De forma tópica se usa en hiperqueratosis, callos y verrugas. Profilaxis para infarto (antiagregación plaquetaria).

Farmacocinética viene en una presentación de liberación lenta o recubiertas con capa entérica para evitar la irritación gástrica. Se absorben bien luego de su administración oral. Su unión a proteínas y la biodisponibilidad es elevada.

Efectos adversos:

1. Náuseas, vómitos, úlceras (deben ser tomados con alimentos o líquidos para disminuir el malestar).
2. Hemorragias.
3. Edemas.
4. Parálisis respiratoria (a dosis tóxicas).
5. Hipersensibilidad
6. Síndrome de reye: el AAS en las infecciones víricas en la infancia se ha asociado con una mayor incidencia del síndrome de Reye, que consiste en una hepatitis fulminante con edema cerebral. En niños es recomendado el paracetamol o ibuprofeno para bajar la fiebre.
7. Nefrotoxicidad: ya que actúa a nivel renal activando el SRAA.

Interacciones:

- ↑ concentraciones de WARFARINA, FENITOÍNA, ÁC. VALPROICO.

Toxicidad SALICILISMO (náuseas, vómitos, hiperventilación, cefalea, confusión, mareo y acúfenos).

Contraindicaciones pacientes asmático (puede precipitar a una crisis). Embarazadas.

Derivados del ácido acético

Acción inhibición reversible de la COX.

1. Antiinflamatorios.
2. Analgésicos.
3. Antipiréticos.

Farmacocinética se absorben bien de forma oral y rectal, pero en la última vía de administración la concentración máxima que se alcanza es inferior. Tiene casi un 90% de unión a proteínas. La Indometacina posee un reciclaje biliar lo que permite el alargue de su vida media efectiva.



Pirazólicos

- Oxifenbutazona tiene una gran actividad antirreumática.

Oxicams

Acción meloxicam inhibe la COX-1 y COX-2 (pero es más específico de la COX-2).

Farmacodinamia grupo de fármacos en que la administración junto a los alimentos y antiácidos no influyen en la absorción. Recirculación enterohepática (semivida prolongada). Metabolismo por hidroxilación. Excreción renal y biliar.



Derivados del ácido propiónico

Acción inhibe reversiblemente las COX.

1. Antiinflamatoria.
2. Analgésico.
3. Antipirético.
4. Antiagregante plaquetario.

Farmacocinética VO y IV. Se unen a albúmina sérica. Metabolismo hepático. Excreción renal. El ibuprofeno se usa por vía IV para cerrar el conducto arterioso permeable.



Fenamatos

Carece de ventajas sobre los otros AINEs.

- Se utiliza solo en pacientes con alergia al resto de los AINEs

Celecoxib

Acción: inhibidor selectivo reversible de COX-2.

Farmacocinética: VO. Metabolizado en hígado (por CYP2C9). Excreción renal y biliar. Semivida 11h.

Efectos adversos: más comunes son cefalea, dispepsia, diarrea y dolor abdominal.

Se ha observado que al utilizar el celecoxib sin la administración concomitante de AAS se producen menos hemorragias GI y dispepsia; en cambio, este beneficio se pierde al agregar AAS al tratamiento. En los pacientes con alto riesgo de úlceras (antecedentes de enfermedad por úlcera péptica), puede ser necesario utilizar IBP junto con celecoxib o AAS para evitar las úlceras gástricas. No inhibe la agregación plaquetaria ni prolonga el tiempo de sangría.

Paracetamol

No es un AINE, pero posee la acción de antipirético y analgésico.

Farmacocinética: VO, rectal, IV. Su absorción depende del vaciamiento gástrico.

Posee buena biodisponibilidad. Se excreta por orina.

Efectos adversos: hepatotoxicidad.

Indicaciones: es de elección para una embarazada.



Efectos adversos

En general los AINEs tienen los siguientes efectos adversos:

- Digestivos: náuseas, vómitos, diarrea, hemorragias del tubo digestivo, **anemias**.
- SNC: vértigo, cefalea, confusión, mareos.
- Hipersensibilidad: crisis de asma, urticaria, hipotensión, choque.

Contraindicaciones

- Asmáticos.
- Alérgicos a dichos fármacos.
- Enfermedades hemorrágicas.
- Problemas digestivos.
- Enfermedades del corazón, riñón, hígado.

Estrógenos, progestágenos, anticonceptivos y andrógenos.

ESTRÓGENOS

Estrógenos

Naturales.	Sintéticos.
Estradiol.	Etinilestradiol.
Estrona.	Mestranol.
Estriol.	

El **estradiol** es el estrógeno más potente producido y secretado por el ovario (principal estrógeno en mujer premenopáusica). **Estrona** (metabolito del estradiol) es el principal estrógeno circulante en posmenopausia. **Estriol** otro metabolito del estradiol, es menos potente que éste y está presente en cantidades importantes durante el embarazo, ya que es el principal estrógeno producido por la placenta.

Mecanismo de acción: luego de disociarse de sus sitios de unión en la "globulina fijadora de hormonas sexuales" o en la albumina, los estrógenos se difunden por la membrana celular y se unen con mucha afinidad a **receptores nucleares específicos**; dicha unión genera la síntesis de ARN hormonal específico para dar lugar a la síntesis de proteínas con diversas funciones fisiológicas.

Usos terapéuticos

- ✓ Anticonceptivo.
- ✓ Tratamiento hormonal posmenopáusico.
- ✓ Prevención y tratamiento de la osteoporosis.
- ✓ Hipogonadismo.

Farmacocinética:

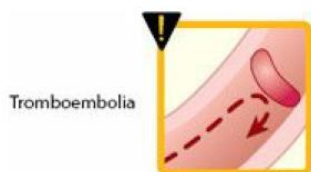
- **Estrógenos naturales:** VO/piel y mucosas. El estradiol por vía oral se metaboliza rápido por enzimas microsomales hepáticas, por lo cual su biodisponibilidad es baja. Es conjugado en el hígado. Se excreta vía renal.
- **Estrógenos sintéticos:** VO/piel y mucosas. El *mestranol* se desmetila a *etinilestradiol*, que se metaboliza más lentamente que los estrógenos naturales. Por su liposolubilidad **se almacenan en el tejido adiposo**, a partir del cual se liberan lentamente. Su potencia es mayor que la de los estrógenos naturales.

Administración: VO, transdérmica (parche, gel o emulsión tópica), vaginal (tableta, crema, anillo) o inyectable. Los que se administran de manera oral poseen un gran metabolismo hepático y por tanto poseen baja biodisponibilidad, es por eso que se prefiere las otras vías de administración.

Excreción: los medicamentos originales y sus metabolitos se excretan hacia bilis, y los metabolitos inactivos se eliminan por orina.

Efectos adversos:

- HTA, edemas periféricos, ↑% de TEP e IAM.
- Náuseas, dolor a la palpación mamaria y cefaleas.
- Cáncer de mama y endometrio.



Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (MSRE)

Son una clase de compuestos estrogenoides que interactúan con receptores de estrógeno, pero tienen diferentes efectos dependiendo de los tejidos (es decir, exhiben agonismo o antagonismo selectivos según el tipo de tejido).

Mecanismo de acción:

- **Clomifeno**: agonista parcial, interfiriendo en feedback negativo de los estrógenos sobre el hipotálamo.
- **Raloxifeno, tamoxifeno y toremifeno**: en el tejido mamario compiten con los estrógenos por los receptores.
- **Raloxifeno**: ↓COL. ↓LDL. Agonista a nivel óseo (↓resorción ósea, ↑la densidad ósea y ↓fracturas).

Usos terapéuticos:

- **Clomifeno**: tratamiento de la **infertilidad** en mujeres con ciclos anovulatorios.
- **Raloxifeno**: prevención y tratamiento de **osteoporosis**.
- **Tamoxifeno**: tratamiento del **cáncer metastásico de mamas** o como un **adyuvante** luego de la mastectomía o radiación de dicha neoplasia.
- **Raloxifeno + tamoxifeno**: **profilaxis** de **cáncer mamario**.
- **Ospemifeno**: tratamiento de la dispareunia.

Farmacocinética: VO. Amplio metabolismo. Excreción biliar.

Efectos adversos

- **Clomifeno**: riesgo de partos múltiples, cefaleas, náuseas, eritema vasomotor, trastornos visuales e hiperplasia ovárica.
- **Raloxifeno**: calambres en las piernas, bochornos, ↑de trombosis profunda, embolia pulmonar y trombosis de las venas retíneas.
- **Tamoxifeno**: bochornos/sofoco, náuseas y sangrado menstrual.

PROGESTÁGENOS

En la mujer, la progesterona **promueve el desarrollo de un endometrio secretor** que permite la implantación de un embrión recién formado. Los altos niveles de progesterona que se liberan en la segunda mitad del ciclo menstrual (fase luteínica) inhiben la producción de gonadotropina y, por lo tanto, **evitan una nueva ovulación**. Si se produce la concepción, prosigue la secreción de progesterona y el estado del endometrio se mantiene adecuado para la continuación del embarazo, reduciéndose las contracciones uterinas. Si no tiene lugar la concepción, cesa bruscamente la liberación de progesterona a partir del cuerpo amarillo. Este descenso estimula el comienzo de la menstruación.

Progestágenos

Acetato de noretindrona.
Desogestrel.
Dienogest.
Drospirenona (tratar acné).
Etonogestrel.
Levonorgestrel.
Medroxiprogesterona (inyectable semivida 30 días) riesgo de osteoporosis.
Norelgestromina.
Noretindrona.
Norgestimato (tratar acné).
Norgestrel.
Progesterona.

Mecanismo de acción: promueve el desarrollo de un endometrio secretor que pueda mantener la implantación del embrión recién formado. Lo cual si hay una elevada cantidad se inhibe la producción de gonadotropinas, lo que impide ovulación.

Usos terapéuticos:

- ✓ **Anticoncepción.**
- ✓ **Déficit hormonal.**

Farmacocinética: VO, IM, SC, anillos vaginales, parches transdérmicos, dispositivos intrauterinos (DIU). Metabolismo hepático. Eliminación renal.

Vida media: todos 3 días, excepto el **Acetato de noretindrona** que tiene una vida media de 50-60 días (alta).

Efectos adversos: acné, ↑de peso, cefalea, depresión, náuseas, vómitos, cambios en la libido, hirsutismo.

- **Drospirenona y norgestimato**: son preferibles para una mujer con acné.

Anticonceptivos de emergencia

	Agonista/antagonista de progesterona.	Antiprogesterona.	Estrógeno + progestina.
Fármacos.	Acetato de ulipristal.	Mifepristona (+misoprostol).	Levonorgestrel + etinilestradiol.
Mecanismo de acción.	Modulador selectivo de los Rc de progesterona.	Antagonista de la progesterona con una actividad parcial de agonismo.	-Estrógeno evita la ovulación. -Progestina engruesa el moco cervical.
Uso terapéutico.	Anticonceptivo de emergencia, puede ser utilizado hasta 5 días después del coito.	Terminación médica de embarazos intrauterinos de hasta 49 días de gestación Ablandamiento y dilatación del cuello uterino antes de la dilatación cervical mecánica para la terminación del embarazo. Inducción del parto en la muerte fetal en útero.	Anticonceptivo de emergencia, puede ser utilizado hasta 3 días después del coito.
Farmacocinética.	VO. Metabolismo hepático. Excreción biliar.	VO o vaginal en combinación con <i>misoprostol</i> para inducir las contracciones uterinas (aborto prematuro).	VO.
Efectos adversos.	Retraso de la ovulación, distensión abdominal.	Posibilidad de aborto incompleto y un sangrado uterino importante.	Edemas, plenitud mamaria, cefalea y náuseas, HTA. <u>Progestinas</u> : depresión, cambios de la libido, hirsutismo y acné

ANTICONCEPTIVOS

Se dispone de fármacos que disminuyen la fertilidad por diversos mecanismos, como evitar la ovulación, alterar la gametogénesis o la maduración del gameto, o interferir en la gestación. En la actualidad, la interferencia con la ovulación es el método farmacológico más común para evitar el embarazo.

Clasificación

Anticonceptivos orales combinados:

- Los más comunes poseen un estrógeno + una progestina.
- Para la mayoría de dichos fármacos, las píldoras activas se administran de 21 a 24 días, seguidas de 7 a 4 de placebo, para un esquema total de 28 días, los cuales en esos 4 a 7 días, por la privación de hormonas surge el sangrado menstrual.

Estrógenos usados para este método: **etinilestradiol, estradiol y mestranol**

Progestinas usadas para este método: **drospirenona, noretindrona, acetato de noretindrona, levonorgestrel, desogestrel, norgestimato.**

Ejemplos:

- Etinilestradiol + drospirenona.
- Etinilestradiol + levonorgestrel.

Parche transdérmico:

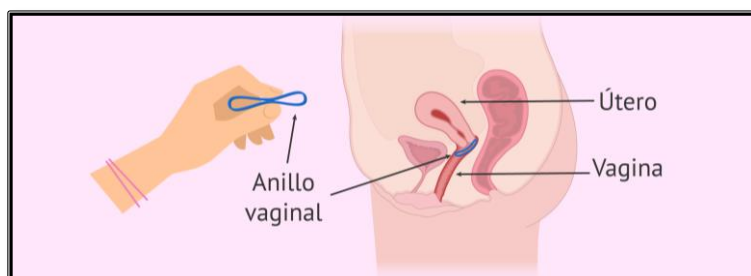
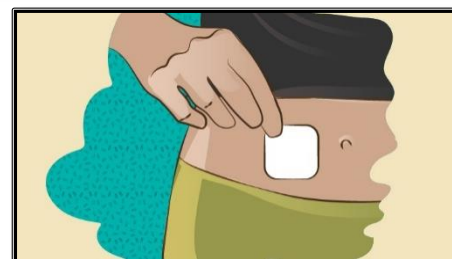
- Etinilestradiol + norelgestromina.

Se aplica 1 parche semanal durante 3 semanas en abdomen, glúteos o torso superior, en la cuarta semana no se aplica y se produce el sangrado por privación. Ineficaz en mujeres que pesan > 90kg.

Anillo vaginal:

- Etinilestradiol + etonogestrel.

Se inserta y mantiene por 3 semanas. Luego se retira y no se utiliza en la cuarta semana produciéndose el sangrado.



Píldoras de progestina sola / minipíldora:

Comúnmente *noretidrona* o *norgestrel*.

Se toman diariamente de modo continuado. **Éstos son menos eficaces que los anticonceptivos combinados.**

Se le pueden dar a mujeres que fuman o poseen otra contraindicación para estrógeno, o aquellas que no lo toleran, también a las que lactan por no influir en la leche materna y a las que tienen edad elevada.



Progestageno inyectable:

- *Acetato de medroxiprogesterona*.

Se administra c/3 meses por vía IM o SC.

Efectos adversos: aumento de peso, muchas mujeres experimentan amenorrea, la recuperación de la fecundidad puede tardar varios meses después de suspenderlo, puede contribuir a la pérdida ósea y predisponer a las pacientes a **osteoporosis** y **fracturas**.

No utilizar más de 2-3 años por la pérdida ósea.



Implantes de progestina:

- *Etonogestrel*.

Se consigue una anticoncepción por casi tres años. Se coloca una cápsula de 4 cm por vía subcutánea en la parte superior del brazo.

Efectos adversos: irregularidades menstruales y cefaleas.

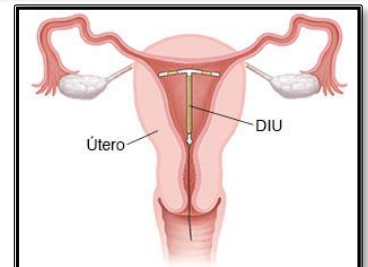


Dispositivo intrauterino con progestágeno:

Sistema de dispositivo intrauterino que libera:

- *Levonorgestrel*.

Constituye un método muy eficaz de anticoncepción a largo plazo, hasta por cinco años.



Mecanismo de acción

El estrógeno hace feedback negativo para la liberación de LH y FSH lo cual evita la ovulación.

La progestina engruesa el moco cervical lo cual dificulta el transporte de espermatozoides.

Efectos adversos

Retención de líquidos, plenitud mamaria, cefalea y náuseas, HTA.

Las progestinas pueden causar depresión, cambios de la libido, hirsutismo y acné.

Contraindicaciones

1. Patologías vasculares cerebral.
2. TEP.
3. Neoplasias dependientes de estrógenos.
4. Hepatopatías.
5. Embarazo.

ANDRÓGENOS Y ANTIANDRÓGENOS

Andrógenos

Cipionato de testosterona.
Danazol.
Enantato de testosterona (IM).
Fluoximesterona.

Son un grupo de esteroides con propiedades anabolizantes y/o masculinizantes en ambos sexos. La testosterona, el andrógeno más importante en el ser humano, se sintetiza en las células de Leydig del testículo y, en menor cuantía, en las células del ovario en la mujer y en la glándula suprarrenal en ambos sexos.

Metilttestosterona.
Oxandrolona.
Oximetolona.
Testosterona (IM).

Funciones:

1. Maduración normal en el hombre.
2. Producción de esperma.
3. Aumento de la síntesis de proteínas musculares y de hemoglobina.
4. Descenso de la resorción ósea.

Mecanismo de acción: los andrógenos se unen al “receptor de hormonas esteroideas” en el núcleo de las células blanco. La testosterona propiamente dicha es el ligando activo en el músculo y el hígado, pero, en otros tejidos debe metabolizarse a DHT por la acción de la 5 α -reductasa.

Usos terapéuticos:

- ✓ Hipogonadismo.
- ✓ Osteoporosis senil.
- ✓ Emaciación crónica por VIH.
- ✓ ↑masa muscular.
- ✓ Deportes de alto rendimiento.
- ✓ Endometriosis y enfermedad fibroquística mamaria (Danazol).
- ✓ Como tratamiento coadyuvante en quemaduras graves, para acelerar la recuperación posquirúrgica o enfermedades crónicas debilitantes.

Farmacocinética:

- **Testosterona:** La *testosterona* y sus ésteres C17 (*cipionato* o *enatato de testosterona*) se administran por vía IM. También se dispone de parches transdérmicos, geles tópicos y comprimidos de testosterona.
- **Derivados de la testosterona:** se administran VO (fluoximesterona y oxandrolona) gracias a la alquilación de la posición 17 alfa de la testosterona.

Efectos adversos:

- Efectos generales: ↑ LDL y ↓HDL, aumentando así el riesgo potencial de cardiopatía coronaria prematura, retención hídrica con edemas.
- Mujer: masculinización con pueden existir **irregularidades menstruales**. La *testosterona* no debe usarse en mujeres embarazadas a causa de la posible virilización de un feto femenino.
- Hombre: dar priapismo, impotencia, ↓espermatogénesis y ginecomastia. Además, los andrógenos estimulan el crecimiento de la próstata.
- Niña: maduración sexual anormal y trastornos del crecimiento por el cierre prematuro de los cartílagos de conjunción.

Antiandrógenos

Bicalutamida.
Dutasterida.
Enzalutamida.
Finasterida.
Flutamida (tratamiento para cáncer prostático).
Nilutamida.

Estos fármacos contrarrestan la acción hormonal masculina interfiriendo en la síntesis de los andrógenos o bloqueando sus receptores.

- *Finasterida* y la *dutasterida* se usan en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna, **inhiben la 5 α - reductasa**, así disminuye la formación de DHT en la próstata y se reduce el tamaño prostático.
- *Flutamida*, *bicalutamida*, *nilutamida*, *enzalutamida*: actúan como **inhibidores competitivos de los andrógenos** en la célula diana, eso llega a ser el tratamiento del cáncer prostático por VO, su eliminación es renal

Farmacocinética: VO (los alimentos no ejercen un efecto importante). Se une a proteínas plasmáticas en 96 %. Metabolismo hepático (a través de la citocromo P450). Da lugar a metabolitos inactivos. La eliminación es fundamentalmente por la orina (36 % como metabolitos inactivos) y por las heces (42 % como fármaco inalterado). La vida media de eliminación es 6 días.



Medicamentos gastrointestinales.



Se describirán los fármacos que se utilizan para el tratamiento de tres situaciones clínicas frecuentes que afectan al aparato digestivo:

1. Úlceras pépticas y enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).
2. Vómitos inducidos por la quimioterapia.
3. Diarrea y estreñimiento.

ÚLCERAS PÉPTICAS

Se reconocen varios factores causales importantes:

1. Administración de AINEs.
2. Infección por *Helicobacter pylori*.
3. Hipersecreción de ácido clorhídrico (HCl).
4. Capacidad insuficiente de defensa de la mucosa frente al ácido gástrico

Los enfoques de tratamiento pueden ser:

1. Erradicar la infección por *H. pylori*.
2. Reducir la secreción ácida gástrica con la administración de antagonistas del receptor H₂ o IBP.
3. Administrar sustancias que protejan la mucosa gástrica y eviten que se lesione.



Antimicrobianos

Amoxicilina.	Para úlceras gastroduodenales principalmente generadas por <i>Helicobacter pylori</i> (tiene una ureasa, que destruye la urea y genera una nube de NH ₃ que las rodea. Este NH ₃ buferea al H ⁺ y les permite sobrevivir al HCl).
Compuesto de bismuto.	
Clarithromicina.	
Metronidazol.	
Tetraciclinas.	

Hoy en día se prefiere:

- Triple terapia (IBP + metronidazol o amoxicilina + claritromicina).
- Cuádruple (IBP + metronidazol + tetraciclina + salicilato de bismuto).

Un solo antimicrobiano para dichas úlceras genera gran resistencia antimicrobiana y por lo tanto no se aconseja.

Antagonistas H₂

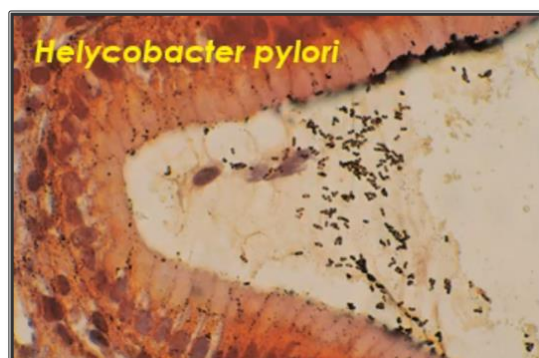
“El famoso Nissan, y el raro cimex”.

<u>Famotidina</u> .	<u>Acción</u> : antagonistas competitivos y reversibles H ₂ . Llegando al efecto final de la disminución de la secreción del ácido gástrico.
<u>Nizanitidina</u> .	
<u>Ranitidina</u> .	<u>Usos terapéuticos</u> : úlceras pépticas, úlceras relacionadas con el estrés y ERGE.
<u>Cimetidina</u> .	<u>Farmacocinética</u> : VO (también la <i>cimetidina</i> , <i>ranitidina</i> y <i>famotidina</i> tienen VI). Se distribuyen por todo el organismo, llegan a LCR, atraviesan placenta. Y su excreción es renal.

Efectos adversos:

- Cefalea, mareos, diarrea y mialgias. Confusión mental y alucinaciones.
- Cimetidina: ginecomastia, galactorrea y disminución de los espermatozoides. Dicho medicamento tiene interacciones con warfarina, clopidogrel y fenitoína.

Contraindicaciones: ranitidina no se administra a embarazadas.



IBP (Inhibidores de la bomba de protones)

“Eso me lanzó homero, unos pantalones de raso”.

Esomeprazol.

Lansoprazol.

Omeprazol.

Pantoprazol.

Dexlansoprazol.

Rabepazol.

Acción: inhibición de la bomba de protones.

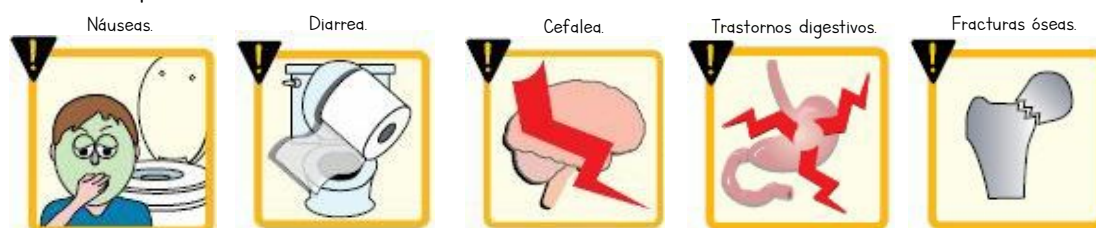
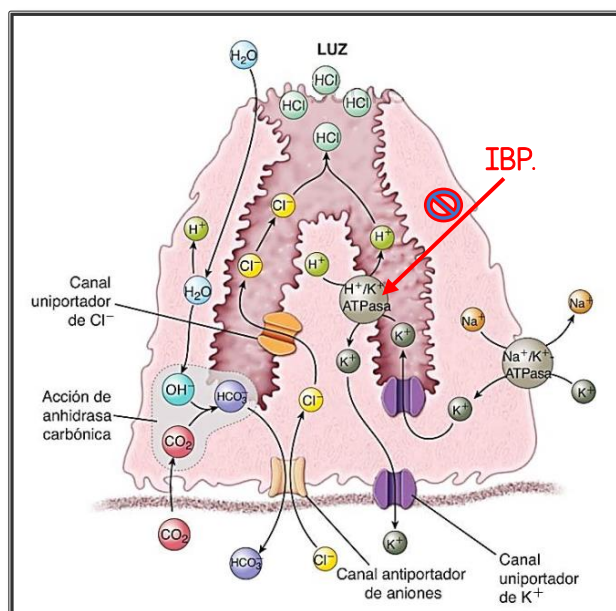
Son mejores que los antagonistas H₂ en cuanto a la supresión de la producción de ácido.

Usos terapéuticos: úlceras por estrés, esofagitis erosiva,

tratamiento y prevención de la ERGE, la **ulcera duodenal activa**, enfermedades por hipersecreción del ácido gástrico.

Farmacocinética: **VO** (30 a 60 mins antes del desayuno; excepto el *dexlansoprazol* que puede tomarse sin relación con las comidas). También se cuenta con una presentación **IV** del *esomeprazol*, *pantoprazol* y *lansoprazol*. Todos **excreción renal y biliar**.

Efectos adversos: hipomagnesemia, mayor incidencia de neumonía, pueden reducir los niveles de vitamina B12.



Misoprostol

Acción: análogo de la PgE

- La PgE₂ producida por la mucosa gástrica inhibe la secreción de HCl y estimula la secreción de moco y bicarbonato (efecto cito-protector).

Este fármaco es menos eficaz que los antagonistas H₂ y los IBP para el tratamiento agudo de las úlceras pépticas.

Efectos adversos: diarrea y náuseas.

Contraindicaciones: **embarazadas** por sus efectos de aumentar las contracciones uterinas.

Antiácidos

Hidróxido de aluminio.

Hidróxido de magnesio.

Carbonato cálcico.

Bicarbonato sódico.

Acción: ↓ la actividad de la pepsina, y al ser bases débiles forman sal y agua reduciendo la acidez.

Farmacocinética: **VO CON LAS COMIDAS**

Usos terapéuticos: alivio sintomático de úlceras gastroduodenales y ERGE.

- El *carbonato cálcico* se usa como complemento de calcio en el tratamiento de la osteoporosis.
- El *bicarbonato de sodio* posee una absorción sistémica, y puede generar una alcalosis metabólica transitoria, por ende, no se puede administrar por mucho tiempo.

Efectos adversos:

- Estreñimiento:** *hidróxido de aluminio*.
- Diarreas:** *hidróxido de magnesio*.

Protectores de la mucosa

Subsalicilato de bismuto:

Forma parte de la **cuádruple terapia** para úlceras gastroduodenales.

Acción: antimicrobiano, ↓ la actividad de la pepsina, ↑ la secreción de moco e interactúan con las glucoproteínas del tejido mucoso necrótico para recubrir y proteger la ulcera.

Farmacocinética: VO. Excreción renal.

Efectos adversos el uso prolongado, o grandes dosis de salicilato de bismuto pueden aumentar el efecto hipoglucemiante de la insulina o hipoglucemiantes orales.

Contraindicaciones:

- Alérgicos a los salicilatos.
- Hemofílicos: debido a que la absorción sistémica del salicilato puede afectar la función plaquetaria.

Sucralfato:

Es un complejo de hidróxido de aluminio y sacarosa sulfatada.

Acción: unión a las proteínas de la mucosa normal o necrótica. Así crea una barrera física que dificulta la difusión del HCl y previene la degradación del moco por la pepsina y el ácido. También estimula la liberación de prostaglandina y la producción de moco y bicarbonato e inhibe la digestión péptica.

Usos terapéuticos úlceras duodenales y tratamiento de mantenimiento para prevenir las recurrencias.

No evita las úlceras inducidas por AINEs ni cura las úlceras gástricas.

Farmacocinética VO. Absorción sistémica escasa. Excreción biliar.

Interacciones farmacológicas: antagonistas H₂ o antiácidos ya que su activación requiere un pH ácido.

VÓMITOS POR QUIMIOTERAPIA

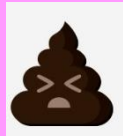
	Fenotiazinas	Benzamidas sustituidas.	Antagonistas del receptor 5-HT ₃	Butirofenonas.
Fármacos:	Proclorperazina.	Metoclopramida.	Palonosetrón. Granisetron. Ondansetrón. Dolasetron. (El palo no granizado cuesta una onda de dólares).	Droperidol. Haloperidol. (moderadamente eficaces).
Mec. De acción:	Antagonista Rc. de dopamina (zona reflexógena quimiorreceptora).		Antagonista 5-HT ₃ en la periferia (fibras aferentes vagales viscerales) y en el cerebro (zona reflexógena quimiorreceptora).	Antagonista Rc. de dopamina.
Usos terapéuticos.	Quimioterapéuticos ligera o moderadamente emetizantes (fluorouracilo y doxorubicina).			Pacientes que no responden a los otros antieméticos.
Efectos adversos.	Hipotensión e intranquilidad. Antidopaminérgicos (sedación, diarrea y síntomas extrapiramidales).		Cefalea. Dolasetron: ↑intervalo QT.	↑intervalo QT.

Antimuscarínicos.	Escopolamina.	<u>Acción:</u> antagonista Rc. Muscarínicos.
Anticolinérgicos.	Dimenhidrinato, meclozina y ciclizina.	<u>Acción:</u> antagonista H ₂ . Carecen de eficacia frente a sustancias que actúan directamente a nivel de la zona quimiorreceptora desencadenante.
Benzodiazepinas.	Lorazepam. Alprazolam	<u>Acción:</u> ↑afinidad de Rc. GABA _A . Propiedades sedantes, ansiolíticas y amnésicas. <u>Usos:</u> tratar los vómitos "anticipadamente".
Corticoesteroides.	Dexametasona. Metilprednisolona.	<u>Acción:</u> desconocida. <u>Usos:</u> quimioterapéuticos ligera o moderadamente emetizantes. <u>Efectos adversos:</u> insomnio o hiperglucemia en diabéticos.

DIARREA Y ESTREÑIMIENTO

Antidiarreicos

Antimotilidad.	Difenoxilato. Loperamida (análogos de meperidina).	<u>Acción:</u> activan receptores opioides presinápticos en el plexo nervioso entérico para inhibir la liberación de acetilcolina y ↓ el peristaltismo.
----------------	---	---

		<u>Efectos adversos</u> somnolencia, calambres abdominales y mareos. <u>Contraindicaciones</u> niños de corta edad y pacientes con colitis grave ya que pueden contribuir al desarrollo de un megacolon tóxico.
Adsorbentes.	Subsalicilato de bismuto. Metilcelulosa. Hidróxido de aluminio.	Son mucho menos eficaces que los fármacos antimotilidad. <u>Acción:</u> adsorben las toxinas o microorganismos intestinales y/o recubren y protegen la mucosa intestinal. <u>Efectos adversos:</u> pueden interferir en la absorción de otros fármacos.
Fármacos que modifican los fluidos y el transporte hidroelectrolítico	Subsalicilato de bismuto.	Se utiliza para la diarrea del viajero. <u>Acción:</u> de recubrimiento, disminuye la secreción de líquidos a la luz intestinal. <u>Efectos adversos:</u> lengua y heces negras.  

Laxantes

Todos ellos se asocian al riesgo de crear hábito. Pueden producir desequilibrios electrolíticos cuando se emplean crónicamente.

Irritantes y estimulantes.	Sen.	<u>Farmacocinética</u> VO. Evacuación intestinal a las 8-10hs. También induce la liberación de agua y electrolitos a la luz intestinal. En productos combinados con un reblandecedor fecal que contenga <i>docusato</i> , el <i>sen</i> es útil para tratar el estreñimiento ocasionado por los opioides.
	Bisacodilo.	Disponible en supositorios y en comprimidos con cubierta entérica. <u>Acción:</u> es un potente estimulante del colon, actúa directamente sobre las fibras nerviosas de la mucosa colónica. <u>Efectos adversos:</u> calambres abdominales y posibilidad de atonía del colon. No deben tomarse antiácidos simultáneamente con los comprimidos de cubierta entérica, ya que disolverían prematuramente esta capa en el estómago y provocarían irritación y dolor gástrico. Las mismas consecuencias se esperan con la ingestión simultánea de leche, antagonistas del receptor H2 o IBP.
	Aceite de ricino.	Se disocia en el intestino a ácido ricinoleico, muy irritante. <u>Acción:</u> ↑ el peristaltismo. <u>Contraindicaciones</u> embarazadas (puede estimular las contracciones uterinas).
Laxantes formadores de masa o de volumen.	Coloides hidrófilos (partes no digeribles de verduras y frutas).	<u>Acción:</u> forman geles en el intestino grueso, que retienen agua y ↑ el peristaltismo. Acciones similares se obtienen con la <i>metilcelulosa</i> , las <i>semillas de psilio (ispagula)</i> y el <i>salvado</i> . <u>Indicaciones:</u> precaución en los pacientes que permanecen en cama, ya que podría producirse una obstrucción intestinal.  
Laxantes salinos y osmóticos.	Citrato de magnesio. Sulfato de magnesio. Fosfato sódico. Hidróxido de magnesio.	Son sales no absorbibles (aniones y cationes). <u>Acción:</u> retienen agua por ósmosis en el intestino y lo distienden, provocando así un aumento de la actividad intestinal y la defecación en unas pocas horas. Las soluciones electrolíticas que contienen polietilenglicol se utilizan como enema de limpieza en la preparación del intestino para procedimientos radiológicos o endoscópicos.

	Lactulosa.	Azúcar disacárido semisintético que actúa también como laxante osmótico. <u>Acción:</u> VO. Degradado por las bacterias intestinales en ácidos láctico, fórmico y acético; esto causa un ↑ de la presión osmótica, con acumulación de líquido y distensión del colon, lo que reblandece las heces y provoca la defecación.	
Reblandecedores fecales (laxantes emolientes o surfactantes).	Docusato sódico. Docusato cálcico. Docusato potásico.	<u>Acción:</u> emulsionan con las heces, las reblandecen y facilitan su paso. Pueden tardar días en actuar. <u>Contraindicaciones</u> no deben tomarse junto con parafina debido al potencial de absorción de ésta.	
Lubricantes.	Parafina líquida. Supositorios de glicerina.	<u>Acción:</u> se consideran lubricantes y facilitan el paso de las heces endurecidas. <u>Indicaciones</u> la parafina se debe de tomar oralmente y en posición de bipedestación para evitar su aspiración y la posibilidad de una neumonía lipoidea.	
Activadores de los canales de cloruro.	Lubiproston.	Único fármaco de esta clase. <u>Acción:</u> activa canales de cloruro (↑ la secreción de líquido en la luz). <u>Indicaciones</u> estreñimiento crónico, ya que no genera tolerancia o dependencia. <u>Efecto adversa:</u> náuseas.	

Zona de preguntas

(Repasos)



ERA 1 (2021)**Pregunta 1:**

¿Cuáles son los corticoides de acción corta?

Seleccione una:

- ☐ Cortisona, hidrocortisona, deflacort.
- ☐ Triamcinolona, hidrocortisona, cortisona.
- ☐ Hidrocortisona, cortisona.
- ☐ Hidrocortisona, parametasona, mometasona.

Respuesta correcta: Hidrocortisona, cortisona.

Pregunta 2:

¿Qué opción no es correcta con respecto a la eliminación de los fármacos?

Seleccione una:

- ☐ Ocurre en dos fases.
- ☐ En la fase uno ocurre hidrolisis y oxidación.
- ☐ En la fase uno ocurre glucuronidación.
- ☐ En la fase dos se produce compuestos de mayor polaridad.

Respuesta correcta: En la fase uno ocurre glucuronidación.

Pregunta 3:

¿Cuáles son las formas de regular los receptores?

Seleccione una:

- ☐ Autorregulación y sensibilización.
- ☐ Desensibilización y aumento de dosis.
- ☐ Desensibilización únicamente.
- ☐ Desensibilización y sensibilización.

Respuesta correcta: Desensibilización y sensibilización.

Pregunta 4:

Marcar la respuesta correcta respecto al mecanismo de absorción en el tracto gastrointestinal:

Seleccione una:

- ☐ Difusión pasiva.
- ☐ Difusión facilitada.
- ☐ Endocitosis y exocitosis.
- ☐ Todas son correctas.

Respuesta correcta: Todas son correctas.

Pregunta 5:

¿Cuál de las siguientes vías es la más deseable para administrar el antídoto para la sobredosis farmacológica?

Seleccione una:

- ☐ Rectal.
- ☐ Intravenosa.
- ☐ Intramuscular.

- ☐ Transdérmica.
- ☐ Oral.

Respuesta correcta: Intravenosa.

Pregunta 6:

¿Cuáles son las reacciones que pueden darse en la primera fase de eliminación de un fármaco?

Seleccione una:

- ☐ Hidrolisis, reducción, oxidación.
- ☐ Oxidación y glucuronidación.
- ☐ Conjugación con el ácido glucorónico, con el ácido sulfúrico, oxidación, hidrolisis.
- ☐ Hidrolisis, conjugación con un aminoácido, reducción.

Respuesta correcta: Hidrolisis, reducción, oxidación.

Pregunta 7:

Marque lo incorrecto con respecto a las tetraciclinas:

Seleccione una:

- ☐ Puede producir alteraciones vestibulares.
- ☐ Produce hipertensión intracraneal benigna.
- ☐ Puede producir molestias gástricas.
- ☐ Se administran con lácteos.
- ☐ Puede producir fototoxicidad y hepatotoxicidad.

Respuesta correcta: Se administran con lácteos.

Pregunta 8:

¿Cuál de los siguientes antibióticos es un inhibidor de la síntesis de la pared bacteriana?

Seleccione una:

- ☐ Aztreonam.
- ☐ Cloranfenicol.
- ☐ Tetraciclinas.
- ☐ Azitromicina.
- ☐ Claritromicina.

Respuesta correcta: Aztreonam.

Pregunta 9:

Los antibióticos que inhiben a nivel del ARNt:

Seleccione una:

- ☐ Cefalexina.
- ☐ Tetraciclina.
- ☐ Vancomicina.
- ☐ Ampicilina.
- ☐ Amoxicilina.

Respuesta correcta: Tetraciclina.

Pregunta 10:

¿Cuál de los siguientes fármacos actúan específicamente en la transpeptidación?

Seleccione una:

- ☐ a. Cefalosporinas y cetólidos.
- ☐ b. Beta lactámicos y cefalosporinas.
- ☐ c. Vancomicina , fluoroquinolonas
- ☐ d. Beta lactamicos y macrólidos.
- ☐ e. Penicilinas, beta lactamicos y dapsona.

Respuesta correcta: Beta lactámicos y cefalosporinas.

Pregunta 11:

¿Cuál de las siguientes resistencias corresponde al grupo de antibióticos aminoglucósidos?

Seleccione una:

- ☐ Bomba de salida, enzimas que lo inactivan, síntesis de enzimas relacionadas con plásmidos que modifican e inactivan aminoglucósidos.
- ☐ Bomba de salida, síntesis de enzimas relacionadas con plásmidos que modifican e inactivan aminoglucósidos, disminución de la captación del medicamento.
- ☐ Alteración de las PUP, síntesis de enzimas relacionadas con plásmidos que modifican e inactivan aminoglucósidos, bomba de salida, disminución de la captación del medicamento
- ☐ Síntesis de enzimas relacionadas con plásmidos que modifican e inactivan aminoglucósidos, alteración de las PUP, enzimas que lo inactivan.

Respuesta correcta: Bomba de salida, síntesis de enzimas relacionadas con plásmidos que modifican e inactivan aminoglucósidos, disminución de la captación del medicamento.

Pregunta 12:

¿Cuál de los siguientes fármacos es un inhibidor de las Neuraminidasas?

Seleccione una:

- ☐ Ritonavir.
- ☐ Maraviroc.
- ☐ Oseltamivir.
- ☐ Aciclovir.
- ☐ Valaciclovir.

Respuesta correcta: Oseltamivir.

Pregunta 13:

¿Cuál de los siguientes fármacos antivirales inhibe al receptor de CCR5?

Seleccione una:

- ☐ Saquinavir.
- ☐ Efavirenz.
- ☐ Aciclovir.
- ☐ Ritonavir.
- ☐ Maraviroc.

Respuesta correcta: Maraviroc.

Pregunta 14:

¿Cuál es la vía de administración que se pre ere para el antiviral zanamivir?

Seleccione una:

- ☐ Inhalatoria.
- ☐ IV.
- ☐ Subcutánea.
- ☐ Tópica.

Respuesta correcta: Inhalatoria.

Pregunta 15:

¿Cuál de los fármacos antivirales es un inhibidor de la Transcriptasa Inversa?

Seleccione una:

- ☐ Aciclovir.
- ☐ Rimantadina.
- ☐ Amantadina.
- ☐ Oseltamivir.
- ☐ Lamivudina.

Respuesta correcta: Lamivudina.

Pregunta 16:

Indique que fármaco no es un BAAC (beta2 agonista de acción corta):

Seleccione una:

- ☐ Levosalbutamol.
- ☐ Teofilina.
- ☐ Albuterol.
- ☐ Salbutamol.

Respuesta correcta: Teofilina.

Pregunta 17:

Son ejemplos de combinación de un beta 2 adrenérgico de acción prolongada y un corticoide, excepto:

Seleccione una:

- ☐ Salbutamol/Fluticasona.
- ☐ Formoterol/ mometasona.
- ☐ Salmeterol/Fluticasona.
- ☐ Formoterol/budesonide.

Respuesta correcta: Salbutamol/Fluticasona.

Pregunta 18:

Señalar la vía de administración de los modificadores de leucotrienos:

Seleccione una:

- ☐ Oral.
- ☐ Intravenosa.
- ☐ Tópica.
- ☐ Rectal.

Respuesta correcta: Oral.

Pregunta 19:

Indique que fármaco utilizamos como base de tratamiento en un paciente con EPOC:

Seleccione una:

- ☐ Broncodilatadores anticolinérgicos.
- ☐ Oseltamivir.
- ☐ Agonistas alfa adrenérgicos.
- ☐ Corticoides orales.

Respuesta correcta: Broncodilatadores anticolinérgicos.

Pregunta 20:

Llega al consultorio Roberto de 30 años de edad, el cual nos comenta que presenta broncoespasmo cuando sale a correr, y a veces cuando va al gimnasio, ¿Qué fármaco le daría para prevención de su sintomatología?

Seleccione una:

- ☐ a. Zileutón, montelukast.
- ☐ b. Salbutamol.
- ☐ c. Formoterol.
- ☐ d. Bromuro de tiotropio.

Respuesta correcta: Zileutón, montelukast.

Farmacología

ERA 2



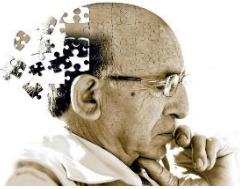
(Apunte 2021)

Nieva, Lautaro Rafael

Contenido

Fármacos para enfermedades neurodegenerativas.....	I
Antipsicóticos y antiepilépticos.....	7
Ansiolíticos y antidepresivos.....	13
Fármacos para diabetes.....	21
Antihipertensivos.....	25

Fármacos para enfermedades Neurodegenerativas.

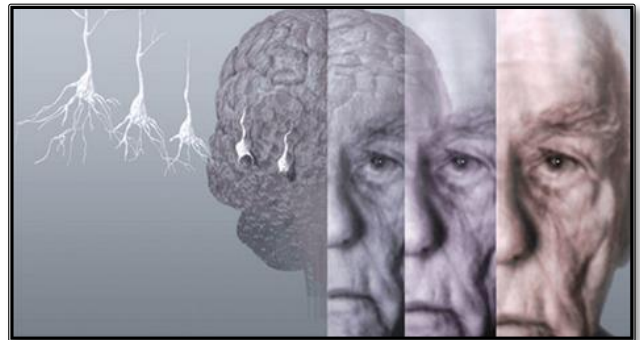


“Grupo de enfermedades en las que hay deterioro progresivo del SNC”.

- Se las denominan “demencias”, pero un término más apropiado sería “**deterioros cognitivos**”.
- Pueden ser de origen **cortical** o **subcortical**.
- Actúan a causa de algún paso en el proceso de neurotransmisión.
- Los fármacos pueden influir de forma presináptica o postsináptica.
- Ejemplos: **enfermedad de Alzheimer** (60% de los **deterioros cognitivos**), enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple (EM) y esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

Síntomas de deterioros cognitivos:

- ✓ Dificultad para aprender.
 - ✓ Dificultad para razonar.
 - ✓ Alteraciones de memoria.
 - ✓ Alteraciones de movimientos.
 - ✓ Alteraciones de deglución.
 - ✓ Otros.
- Síntomas cardinales.



Objetivos de la farmacoterapia:

- ✓ Evitar la polifarmacia.
- ✓ Evitar fármacos que induzcan EA (efectos adversos) **cognitivos**.
- ✓ Tratar enfermedades **médicas coadyuvantes** (ya que pueden acelerar el deterioro cognitivo como la HTA).
- ✓ Start slow, Go Slow (empezar con dosis bajas e ir aumentando progresivamente).

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

“Caracterizada por una **pérdida de neuronas colinérgicas** en el **núcleo basal de Meynert**.”



Patogenia:

Atrofia del núcleo basal de Meynert (Alzheimer) → ↓Ach → ↑Glutamato → ↑Ca²⁺ → excitotoxicidad.

Tratamiento

Es **solo paliativo**. Se trata de **enlentecer** la progresión del deterioro cognitivo (DC).

- ✓ Estimulación neurocognitiva (neuroplasticidad)
 - Es la primer opción antes de los fármacos.
 - No importa si la causa de origen vascular por ejemplo una vasculitis.
 - Se debe aprender o hacer algo nuevo, no sirve realizar acciones ya automatizadas.
 - No cura, pero enlentece la progresión.
 - Ej: pintar mandalas.

✓ Fármacos

La farmacodinamia está orientada a:

1. ↑ Ach:

✓ Donepecilo.

✓ Galantamina.

✓ Rivastigmina.

Colinesterásicos o inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE).

2. Modular directamente la acción del glutamato:

✓ Memantina. Antagonista NMDA (receptor de glutamato).

“El Don Galán
Rivas Me
mantiene”.

		Donepecilo.	Galantamina.	Rivastigmina.	Memantina.
Mecanismo de acción.		⊘ acetilcolinesterasa.			⊘ NMDA (evitan la citotoxicidad).
			Mod. alostérico de R _c Nicotínicos.	⊘ butirilcolinesterasa.	
Farmacocinética	Adm.	VO.			VO.
	Unión a prots.	95%.	18%.	40%.	45%.
	Semivida.	70 horas (una dosis / día).	7-8 horas (2 dosis / día).	24 horas (una dosis / día).	60-100 horas (una dosis / día).
	Metabolismo.	CYT P450.			Hidroxilación.
	Excreción.	Renal.			Renal y biliar.
Efectos adversos.		<u>Colinérgicos</u> : <u>Digestivos</u> ↑ peristaltismo (causa diarrea, malabsorción, náuseas, vómitos, pirosis). <u>Sialorrea</u> . <u>Cardíacos</u> bradicardia (adrenalina causa taquicardia, Ach bradicardia). <u>SNC</u> pesadillas. En casos de sonambulismo y alucinaciones se suspende la adm.			Bien tolerada con pocos EA Agitación, insomnio, irritabilidad.
Interacciones.		B-bloqueantes (por la bradicardia). Anticolinesterásicos (son antagonistas). Sedativos (↑ EA cognitivos).			
Indicaciones.		DC leve o moderado. (no sirve en graves ya que hay pocas neuronas).			DC grave. Pacientes CON trastornos deglutorios o agresivos (parche en espalda para evitar que se lo quiten. En una zona sin pelos).

ENFERMEDAD DE PARKINSON

“Se asocia con una pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra del mesencéfalo”.

ENFERMEDAD DE PARKINSON

SÍNTOMAS MOTORES

Tremor:
Generalmente aparece en las extremidades cuando permanecen en reposo. También puede aparecer al realizar acciones o adoptar posturas.

Bradicinesia (lentitud de movimientos):
Reducción de la velocidad y la amplitud de los movimientos corporales.

Rigidez:
En el tronco y en las extremidades, limitando la capacidad para moverse y disminuyendo la flexibilidad.

Inestabilidad postural:
Inseguridad y pérdida de coordinación o equilibrio que generan riesgo de caídas.

OTROS SÍNTOMAS

Disminución de parpadeo

Escasa expresividad facial

Dolor muscular

Postura encorvada

Bajada de presión arterial al levantarse

Voz baja y monótona

Dificultad para tragar

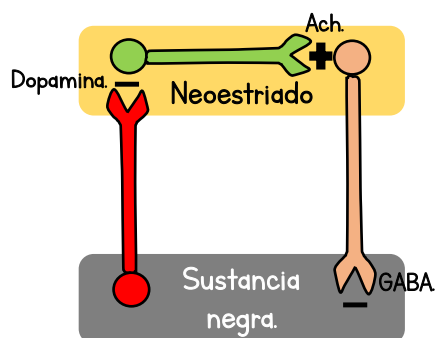
Trastornos del ánimo (depresión y ansiedad)

Trastorno de la marcha (lenta, arrastre de pies, imantación)

Deterioro cognitivo y demencia

Patogenia:

Destrucción de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra (Parkinson) → ↓ Dopamina sobre el cuerpo neostriado → ↑ Ach en el neostriado → ↑ GABA sobre la sustancia negra → ⚡ sustancia negra → síntomas.

Tratamiento:

Es solo paliativo. Se trata de enlentecer la progresión del deterioro cognitivo (DC).

✓ Estimulación neurocognitiva (neuroplasticidad).

✓ Fármacos.

están orientados a:

1. ↑ dopamina de la sustancia negra:

✓ Levodopa y carbidopa (precursor de dopamina + ⚡ de la descarboxilasa periférica).

✓ Selegilina y rasagilina (⚡ de la MAO).

✓ Encatapona y tolcapona (⚡ de la catecol-O-metiltransferasa).

✓ Bromocriptina, ropinirol, pramipexol y rotigotina (Agonistas de los receptores de la dopamina).

✓ Amantadina (antiparkinsoniano: ↑ dopamina, anticolinérgico, ⚡ Rc. GABA).

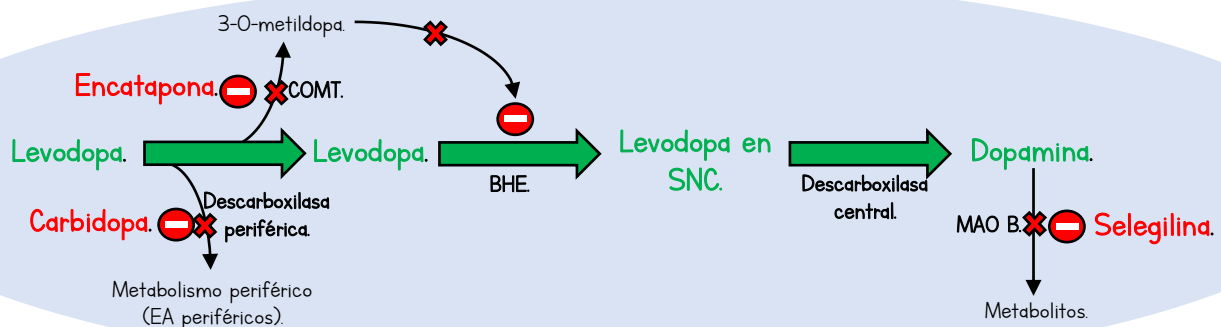
2. ⚡ el efecto excitador de las neuronas colinérgicas:

✓ Benztropina, el trihexifenidilo, la prociclidina y el biperideno (antimuscarínicos).

	Levodopa.	Carbidopa.
Mecanismo de acción.	Precursor de dopamina. Es captado por las neuronas dopaminérgicas convirtiéndose en dopamina. (no se administra dopamina ya que no atraviesa la BHE).	⚡ descarboxilasa periférica.
Usos terapéuticos.	Reduce la rigidez, los temblores y otros síntomas del parkinsonismo.	Reducir el metabolismo de la levodopa a nivel periférico.
Farmacocinética.	VO (45mins antes de las comidas). Semivida 1-2hs. Atraviesa BHE.	
		NO atraviesa BHE Distribución por leche materna y placenta. Eliminación renal.
Efectos adversos.	<u>Efectos periféricos</u> anorexia, náuseas y vómitos ocurre por estimulación de la zona reflexógena quimiorreceptora bulbar. Taquicardia, arritmias e hipotensión por la acción dopaminérgica sobre el corazón. Midriasis, discrasias sanguíneas y Prueba de Coombs (+). Saliva y orina parduzcas. <u>Efectos sobre el SNC</u> alucinaciones visuales y auditivas. Movimientos involuntarios (discinesias). Alteraciones del estado de ánimo, depresión, psicosis y ansiedad.	
Interacciones:	Vitamina B6: aumenta el desdoblamiento periférico de la levodopa, ↓ su eficacia. ⚡ de la MAO: en combinación pueden producir crisis hipertensivas por ↑ de la producción de catecolaminas.	

	Selegilina.	Rasagilina.
Mecanismo de acción.	⊘ de la MAO tipo B (enzima que metaboliza la dopamina).	
Usos terapéu.	↑ dopamina en el cerebro, reduciendo la dosis necesaria de levodopa. La rasagilina es 5 veces más potente que la Selegilina.	
Efectos adversos.	Insomnio y confusión. Los metabolitos de la Selegilina son la <i>metanfetamina</i> y la <i>anfetamina</i> , cuyas propiedades estimulantes pueden producir insomnio si se administra el fármaco después de media tarde.	Náuseas, vómitos, discinesias, alucinaciones y cefalea.

	Encatapona.	Tolcapona.
Mecanismo de acción.	⊘ de la COMT (catecol-O-metiltransferasa).	
Usos terapéu.	Al inhibirse la descarboxilasa periférica por la carbidopa, la levodopa se comienza a metilar por la COMT a 3-O-metildopa, la cual alcanza una concentración significativa que compite con la levodopa por el transporte activo al SNC. La inhibición selectiva e irreversible de la COMT disminuye las concentraciones plasmáticas de 3-O-metildopa, aumentando la captación central de levodopa y las concentraciones cerebrales de dopamina.	
Farmaco-cinética.	VO (no influida por alimentos). Unión a proteínas del 98%.	
	NO atraviesa BHE (actúa a nivel periférico).	Atraviesa BHE (aun así, actúa en periferia).
Efectos adversos.	Diarrea, hipotensión postural, náuseas, anorexia, discinesias, alucinaciones y trastornos del sueño. Un efecto de mayor gravedad es la necrosis hepática fulminante , se ha asociado con el uso de la tolcapona. La encatapona no presenta esa hepatotoxicidad y ha reemplazado en gran parte a la tolcapona.	



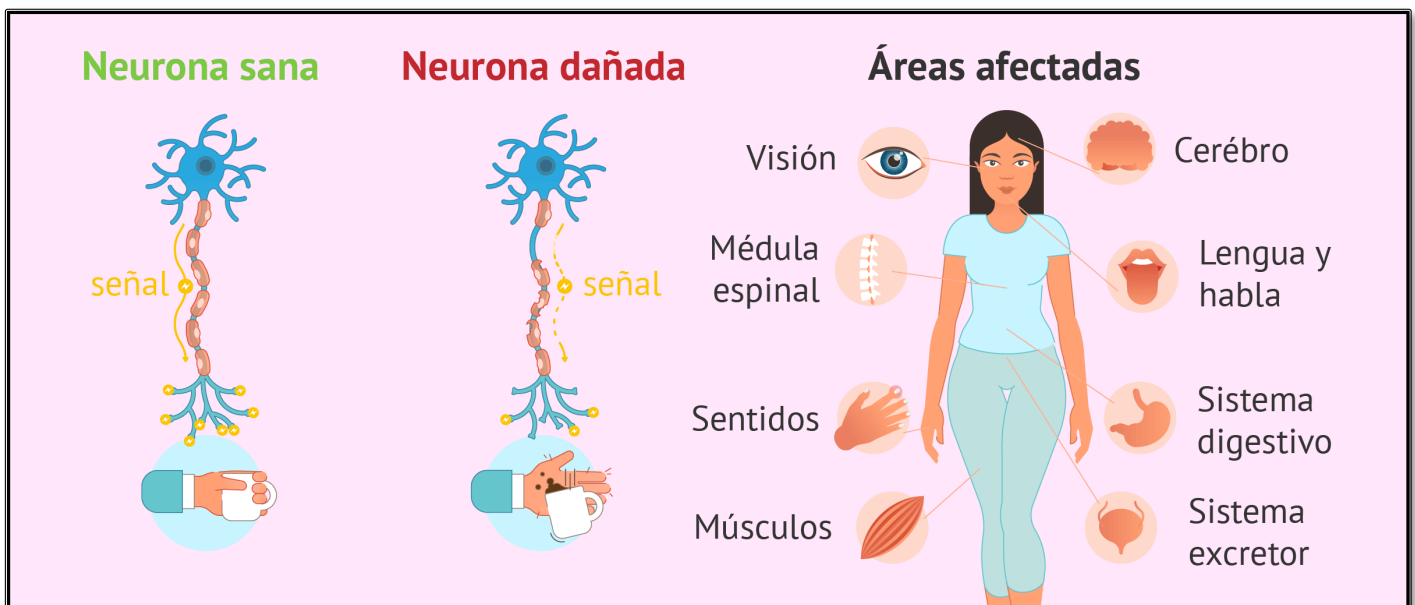
	Bromocriptina (derivado ergotamínico).	Apomorfina, pramipexol, ropinirol y rotigotina (NO ergotamínicos).
Mecanismo de acción.	Agonistas de los receptores de dopamina.	
Usos terapéu.	Parkinson en fase avanzada y complicada con fluctuaciones motoras y discinesias . (son ineficaces en pacientes sin respuesta terapéutica a la levodopa).	
Farmaco-cinética.	Parenteral y transdérmica.	
	Semivida 6-8hs. Metabolismo. Eliminación renal.	
Efectos adversos.	Empeora estados mentales en enfermedades psiquiátricas. Valvulopatía periféricas. Fibrosis retroperitoneal y fibrosis pulmonar. Úlceras gastroduodenales.	
	 Sedación.  Confusión.	 Náuseas.  Alucinaciones.  Hipotensión ortostática.

	Amantadina.
Mecanismo de acción.	↑ liberación de dopamina. ⚡ los receptores colinérgicos. ⚡ de los NMDA.
Usos terapéuticos.	Antiparkinsoniano, antiviral y antigripal.
Farmacocinética.	VO. Amplio metabolismo cruzando BHE. Eliminación renal.
Efectos adversos.	Nerviosismo, agitación, confusión y alucinaciones; a dosis altas puede inducir una psicosis tóxica aguda, hipotensión ortostática, retención urinaria, edemas periféricos y sequedad bucal.  Confusión.  Alucinaciones.  Hipotensión ortostática.

	Benzatropina, trihexifenidilo, prociclidina y biperideno.
Mecanismo de acción.	⚡ los receptores muscarínicos.
Usos terapéuticos.	Son mucho menos eficaces que la levodopa y sólo se los usa como auxiliares en el tratamiento antiparkinsoniano .
Efectos adversos.	Alteraciones en el estado de ánimo, sequedad bucal y problemas visuales. interfieren en el peristaltismo gastrointestinal.
Contraindicaciones.	Pacientes con glaucoma, hiperplasia prostática o estenosis pilórica.

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

“Enfermedad desmielinizante inflamatoria autoinmune del SNC”.



Prevención:

- ✗ No hay ya que todavía no se conocen las causas.

Tratamiento:

Paliativo, enfocado a reducir los síntomas y retrasar la progresión de la enfermedad.

- ✓ **Corticoesteroides** (p. ej. *dexametasona* y *prednisona*) para tratar los ataques agudos del trastorno
- ✓ **Quimioterapéuticos**: *ciclofosfamida* y *azatioprina*.

- ✓ **Interferón β 1a** e **interferón β 1b**: moduladores de los interferones y los Linfocitos Th, que contribuyen a las respuestas inflamatorias que conducen a la desmielinización de las vainas axónicas.
- ✓ **Mitoxantrona**: modifica la respuesta inmunitaria del organismo a través de la **inhibición de los procesos inflamatorios mediados por leucocitos** que dañan la vaina de mielina y reducen o afectan la comunicación axónica entre células. Efectos adversos: depresión, reacciones locales a la inyección o la infusión, fiebre, mialgias, artralgias aumento de enzimas hepáticas, y leucopenia.
- ✓ **Fingolimod**: primer fármaco oral capaz de $\downarrow$ la progresión de la discapacidad, la frecuencia y gravedad de los síntomas. **Modifica la migración de linfocitos, $\uparrow$ su secuestro en los ganglios.** Efectos adversos: inmunodepresión.
- ✓ **Dalfampridina**: bloqueador de los canales de calcio. VO. La velocidad de caminata.
- ✓ **Glatirámero** (polipéptido sintético **parecido a la mielina**): puede actuar como “señuelo” para el ataque de linfocitos T.
- ✓ **Natalizumab** (Ac monoclonal): indicado en pacientes en quienes han fallado los tratamientos de primera línea.

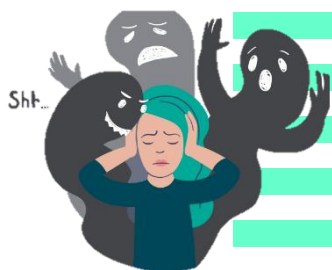
ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

“Enfermedad neurodegenerativa progresiva que afecta a las **motoneuronas** de la **médula espinal**, produciendo debilidad muscular e incapacidad de movimiento”.

- ✓ **Riluzol**: **antagonista NMDA**. Genera inhibición de la liberación presináptica y postsináptica glutamato, inactiva los canales de Na dependientes de voltaje e interfiere con los eventos intracelulares posteriores a la unión de los aminoácidos excitatorios en el SNC, lo que evita su acumulación y reduce los procesos tóxicos y muerte neuronal.

Farmacocinética: **suspensión VO**. Por medio de una jeringa dosificadora graduada.





Antipsicóticos y antiepilépticos.



ANTIPSIKÓTICOS

Los antipsicóticos (también denominados **neurolepticos** o **tranquilizantes mayores**) se utilizan **principalmente** para **tratar la esquizofrenia**.

- La esquizofrenia es una **psicosis** (crónica) caracterizada por delirios, alucinaciones (a menudo en forma de voces) y trastornos del pensamiento o del lenguaje.
- Es **multifactorial**, pero la **disfunción de las vías dopaminérgicas** tiene mucho importancia.
- Posee síntomas positivos, negativos, hostiles y cognitivos; los mismos se presentan por la disfunción de las vías dopaminérgicas (principalmente mesocortical y mesolímbica), y ahí donde actúan los *fármacos antipsicóticos*.
- **No son curativos ni eliminan el trastorno** fundamental y crónico del pensamiento, pero reducen a menudo la intensidad de las alucinaciones y delirios, y permiten que el sujeto con esquizofrenia se desenvuelva en un ambiente que lo apoye.



Vías dopaminérgicas principales

Vía mesocortical:

- Síntomas (-).
- Síntomas cognitivos.

Vía nigroestriada:

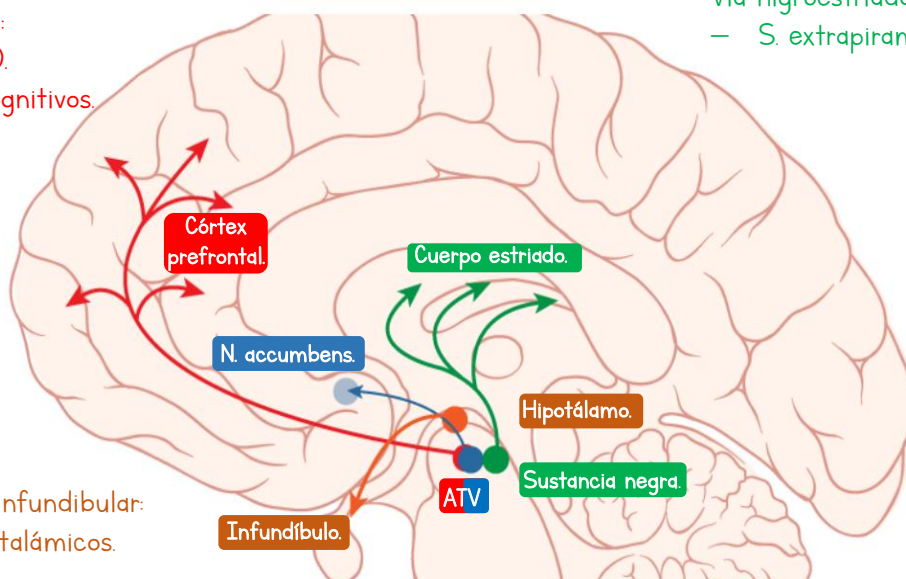
- S. extrapiramidales.

Vía mesolímbica:

- Síntomas (+).
- Síntomas hostiles.

Vía tuberoinfundibular:

- S. hipotalámicos.



Hipótesis del origen de la esquizofrenia

Hay una vía desde el córtex prefrontal hacia el ATV (área tegmental ventral) que produce “**excitotoxicidad por glutamato**”. Esa ATV afectada, va a producir alteraciones en la vía mesocortical y mesolímbica:

- La hipofunción de la vía mesocortical: explicaría en parte los **síntomas (-) y cognitivos** de la esquizofrenia.
 - La hiperfunción de la vía mesolímbica: estaría relacionada con los **síntomas (+) y hostiles** de la esquizofrenia.
- Luego por el tratamiento con fármacos antipsicóticos se afectan las vías nigroestriada y tuberoinfundibular:
- El bloqueo de los receptores D2 en la vía nigroestriada puede producir **síntomas extrapiramidales**.
 - El bloqueo de los receptores D2 de la vía tuberoinfundibular puede producir **síntomas hipotalámicos**.

Vía mesocortical.		Vía mesolímbica.	
Hipofunción dopaminérgica.		Hiperfunción dopaminérgica.	
Síntomas (-).	Síntomas cognitivos.	Síntomas (+).	Síntomas hostiles.
Aplanamiento afectivo. Autismo. Abulia. Anhedonia. Baja autoestima. Falta de espontaneidad. Tendencia al aislamiento. Introversión.	Acalculia. Déficit atencional. ↓ de la memoria procedural. ↓ de la memoria trabajo. Velocidad del pensamiento. Inteligencia. Resolución de problemas.	Alucinaciones. Delirios. Pensamiento desorganizado. Ansiedad.	Excitación psicomotriz. Agresividad. Excitación. Euforia. Síntomas maníacos.

Fármacos antipsicóticos

	Típicos o de 1º generación.	Atípicos o de 2º generación.
Fármacos.	<u>Baja potencia:</u> clorpromazina, proclorperazina, tioridazina. <u>Alta potencia:</u> haloperidol, flufenazina, pimozida, tiotixeno, loxapina, perfenazina, proclorpromazina. <u>Otros:</u> prometazina, levomepromazina, zuclopentixol.	Aripiprazol, asepina, clozapina, quetiapina, olanzapina, lurasidona, paliperidona, iloperidona, risperidona, ziprasidona.
Mecanismo de acción.	Antagonistas D2 (↑potencia): estos Rc predominan en el sistema límbico y no tanto en la corteza, por lo cual mejoran los síntomas (+) y afectan poco los síntomas (-). Antagonistas H1 (clorpromazina, clozapina, levomepromazina, prometazina, quetiapina, olanzapina). Antimuscarínicos (tioridazina, clorpromazina, clozapina y olanzapina). Antagonistas α-adrenérgicos (clorpromazina, clozapina).	Antagonistas PARCIALES D2 (↓potencia). Agonismo parcial D2. Antagonistas 5-HT _{2a} .
Acciones.	<u>Efectos antipsicóticos</u> (por antagonismo D2 en vía mesolímbica y mesocortical): ↓ síntomas positivos y hostiles (principalmente los de 1º generación). ↓ síntomas negativos y cognitivos (principalmente los de 2º generación). <u>Efectos antieméticos</u> (por antagonismo D2 en zona quimiorrefleja del bulbo): Todos excepto aripiprazol y tioridazina.	
Uso terapéutico.	✓ Tratamiento de la esquizofrenia . ✓ Prevención de vómitos y nauseas producidas por medicamentos. ✓ Algunos se usan como sedativos : <i>prometazina</i> y <i>levomepromazina</i> . ✓ Para trastornos de tics : <i>risperidona</i> y <i>haloperidol</i> . ✓ Para el hipo crónico : <i>clorpromazina</i> . ✓ Síndrome de Gilles de la Tourette : <i>pimozida</i> . ✓ Depresión refractaria : <i>aripiprazol</i> y <i>quetiapina</i> .	
Farmacocinética.	VO (no afectada por alimentos). Atraviesan BHE. Gran volumen de distribución. Fijación a proteínas plasmáticas. Metabolismo CYP450 hepático. El <i>decanoato de flufenazina</i> , el <i>decanoato de haloperidol</i> y las <i>microesferas de risperidona</i> son preparados de liberación lenta (de hasta 2 a 4 semanas) por vía IM en el glúteo. Se los emplea para tratar pacientes ambulatorios que no colaboran con la VO.	
Efectos adversos.	<u>Extrapiramidales</u> (por antagonismo D2 en la vía nigroestriada): Distonías , acatisia (incapacidad de permanecer sentado), bradicinesia , rigidez , temblores y discinesia tardía (por efecto "down regulation"). Se suele usar un anticolinérgico como la <i>benzatropina</i> para disminuir estos síntomas extrapiramidales. <u>Efecto hipotálamicos</u> (por antagonismo D2 en la vía tuberoinfundibular): Hiperprolactinemia asociada a galactorrea (en mujeres y hombres), gigantomastia o ginecomastia . Infertilidad , amenorrea e impotencia , poiquiloteremia , disfunción sexual . <u>Síndrome neuroléptico maligno</u> (letal): se caracteriza por rigidez, fiebre, alteración del estado mental, estupor, labilidad de la PA y mioglobulinemia. <i>Puede causar rabdomiólisis que causa IR y finalmente la muerte</i> .	

	<u>Efectos anticolinérgicos</u> (por antagonismo muscarínico): Visión borrosa, xerostomía (excepto clozapina que produce sialorrea), confusión . Inhibición del músculo liso gastrointestinal y urinario asociado a estreñimiento y retención urinaria . <u>Efectos antihistamínicos</u> (por antagonismo H1): Sedación . <u>Efectos adrenérgicos</u> (por antagonismo α -adrenérgico): Hipotensión postural, arritmias . <u>Otros</u> ↑ de peso .
--	---

Clasificación clínica:

A. **Sedativos** (antihistamínicos):

- Levomepromazina.
- Prometazina.
- Quetiapina.

B. **Incisivos** (alta potencia para los brotes o cuadros agudos):

- Haloperidol (+potente y +común)
 - Tioridazina.
 - Zuclopentixol (episodios maníacos).
- No se usan para mantenimiento por los altos efectos adversos.

C. **Mantenimiento:**

- Antipsicóticos atípicos (ya que tienen menor potencia que los típicos).

Algunos antipsicóticos atípicos:

● **Clozapina:**

- Muy bueno para **síntomas (+) y (-)**.
- Pero tiene el efecto adverso de "**agranulocitosis**" ($<50 \text{ cm}^3$ de GB) que ocurre **en 1,25%** de los pacientes.
- Requiere que no haya leucopenia para su receta.
- Si se receta este medicamento va a requerir: extracción de sangre 1 vez/semana x 18 semanas. Luego 1 vez/mes. x toda la vida.

● **Risperidona:**

- Excelente fármaco y que es barato, VO o por gotas.
- Dosis máx. de 6mg/día. Luego de esa dosis se une muy fuerte a los D2 transformándose en un antipsicótico típico, aumentando el riesgo de EA.
- Excelente **para los delirios**.
- Se puede usar en **niños**, agresividad, autismo.
- EA más común: hiperprolactinemia.

● **Olanzapina:**

- Muy bueno pero muy caro.
- Para **síntomas (+), (-) y trastorno bipolar**.
- EA: **↑ de peso independiente de la actividad física**.

● **Aripiprazol:**

- Muy bueno para **síntomas (-)**.
- Se puede usar en **niños**.

● **Quetiapina:**

- Se usa para muchas situaciones.
- EA: **prolongación del intervalo QT, ↑ de peso, sedación**.

Posibilidad de aumento de peso:

- 1) Clozapina (principal).
- 2) Olanzapina (↑ de peso independiente del ejercicio).
- 3) Quetiapina.
- 4) Risperidona.

ANIEPILÉPTICOS

La epilepsia no constituye un trastorno único, sino que es un **conjunto de diferentes tipos de convulsiones** y síndromes que se originan por diversos mecanismos, y cuyo denominador común es la **descarga, súbita, excesiva y sincrónica**, de las neuronas cerebrales.

- Afecta al 3% de los individuos a partir de los 80 años de vida.
- 10% de la población ha padecido al menos una convulsión durante su vida.
- Es el tercer trastorno neurológico más frecuente.



Convulsiones idiopáticas y sintomáticas:

La descarga neuronal epiléptica es consecuencia de los impulsos de una pequeña población de neuronas en alguna zona específica del cerebro, que recibe el nombre de "foco primario". La epilepsia puede catalogarse de idiopática o sintomática, según si se desconoce la etiología o se sabe que es secundaria a un proceso identificable.

Idiopáticas (primaria):

- La mayoría de los casos de epilepsia son idiopáticos.
- Pueden ser consecuencia de una anomalía hereditaria.
- Tratamiento crónico con fármacos anticonvulsivos o estimulación del nervio vago.

Sintomáticas (secundarias):

- Causas: consumo de drogas, tumores, traumatismos craneales, hipoglucemia, infecciones meníngeas o abstinencia aguda en un sujeto alcohólico.
- 2 o + crisis → diagnóstico de epilepsia sintomática.
- Tratamiento crónico con fármacos anticonvulsivos, estimulación del nervio vago o cirugía.

Clasificación de las convulsiones:

Se han dividido según el lugar de origen, etiología, correlación electrofisiológica y presentación clínica:

1) **Parciales** o focales (afectan solo un área del cerebro):

a) Simples (SIN pérdida de consciencia):

Pueden ser de varios tipos según el área cerebral que afecte.

- **Motoras:** actividad anormal en una sola extremidad o grupo muscular.
- **Sensoriales:** alucinaciones visuales y auditivas.
- **Gelásticas:** risa sin motivo aparente.
- **Psíquicas:** fenómeno ya visto (déjà vu) y fenómeno no visto (jamais vu).

b) Complejas (pérdida de consciencia):

Son las convulsiones simples, pero con **pérdida de consciencia + alteraciones motoras** (movimientos masticatorios, diarrea y/o micción).

2) **Generalizadas** (afecta AMBOS hemisferios cerebrales).

Pueden originarse como generalizadas de forma directa o como parciales que evolucionan a generalizadas.

- **Tónicas:** pérdida de la consciencia + contracción de todo el cuerpo e hiperextensión.
- **Atónicas:** pérdida de la consciencia + relajación de todo el cuerpo (caída brusca).
- **Tónico-clónicas:** pérdida de la consciencia + fases de contracción y relajación de todo el cuerpo. Es una combinación de la anterior.
- **Mioclónicas:** contracción muscular rápida y breve de una parte del cuerpo (puede ser bilateral).
- **Ausencias:** pérdida breve de la consciencia con una mirada fija y perdida.

3) **Estado epiléptico.**

- Se repiten 2 o + convulsiones sin recuperación plena de la consciencia entre ellas.
- Pueden ser parciales o generalizadas, convulsivas o no convulsivas.
- El estado epiléptico es potencialmente letal y requiere un tratamiento urgente.
- TRATAMIENTO:

I Vía **IV:** fármaco de acción rápida (**lorazepam** y **diazepam**) y luego de acción lenta como la **fenitoína**.

II En niños se puede usar el **levetiracetam** o **diazepam rectal**.

Fármacos:

- ✓ Inhibidores canales Na^+ voltaje dependiente.
- ✓ Inhibidores de los canales de Ca^{2+} dependiente de voltaje.
- ✓ Inhibición de GABA transaminasa.
- ✓ Bloqueo del transportador GAT-1.
- ✓ Activadores de los RC GABA_A.
- ✓ Múltiples mecanismo de acción.
- ✓ Antagonistas de receptores AMPA.
- ✓ Moduladores de las proteínas SV2A de las vesículas sinápticas.

Inhibidores de los canales de Na^+ voltaje dependiente.						
	Carbamazepina.	Eslicarbazepina.	Oxcarbazepina.	Fenitoína y fosfenitoína.	Rufinamida.	Lacosamida.
Mec. de acción.	Inhibe la inactivación RÁPIDA					Inhibe la inactivación LENTA
		Profármaco → hidrólisis → hidroxycarbazepina.	Profármaco hidrólisis → hidroxycarbazepina. Inhibe canales Ca^{2+} N y P. Activa canales K^+ . ↓ liberación de glutamato.	Fenitoína (profármaco) → sangre → fosfenitoína.		
Uso terapéut.	<u>Convulsiones:</u> -PARCIALES. -TÓNICOCLÓNICAS. -NEURALGIA DEL TRIGÉMINO y trastorno bipolar.	<u>Convulsiones:</u> -PARCIALES en ADULTOS.	<u>Convulsiones:</u> -PARCIALES en ADULTOS y NIÑOS.	<u>Convulsiones:</u> -Parciales. -Tónico-clónicas. -ESTATUS EPILEPTICO.	Síndrome de LENNOX-GASTAUT.	
Fármaco-cinética.	VO.					
				IV e IM.		IV.
	Metabolismo hepático. Eliminación renal.					
Efectos adversos.	Convulsiones, mareos, ataxia, diplopía, somnolencia, náuseas, vómitos, astenia, hiponatremia (sobre todo en ancianos).	Cefalea, diplopías, somnolencia, mareos, exantema, hiponatremia (sobre todo en ancianos).	Hiponatremia , mareos, exantema, hipersensibilidad, náuseas, vómitos.	Nistagmo , ataxia, hiperplasia gingival, síndrome hemorrágico del recién nacido, somnolencia. <u>En ancianos:</u> demencia e ideas delirantes .	Vómitos, náuseas, anorexia, somnolencia, cefaleas, mareo, diplopía, ataxia, acortamiento de los intervalos QT.	Mareos, cefalea, fatiga náuseas y diplopía que aumentan con la dosis, pero la somnolencia es poco frecuente. A dosis altas se observan ataxia, visión borrosa, temblor y nistagmo.
Contraindicaciones.	Crisis de ausencia.					

Inhibidores de los canales de Ca^{2+} voltaje dependiente.			
	Etosuximida.	Gabapentina (análogo de GABA).	Pregabalina.
Mecanismo de acción.	Canales T activados por BAJO voltaje.	Canales P/Q activados por ALTOS voltajes	
Uso terapéutico.	Convulsiones de AUSENCIAS.	-Convulsiones FOCALES. -Neuralgia postherpética. -ANCIANOS y EMBARAZADAS.	-Convulsiones PARCIALES. -Neuropatía periférica diabética. -Neuralgia postherpética. -Fibromialgia. Ansiolítico. -EMBARAZADAS.
Farmacocinética.	VO. Eliminación renal.		
Efectos adversos.	A dosis altas son las alteraciones gastrointestinales (dispepsia, anorexia, náuseas, vómitos e hipo) y la somnolencia; ocasionalmente se han descrito lupus, eritema multiforme y depresión de la médula ósea.	Somnolencia, mareos y fatiga. A dosis altas afecta al SNC (ataxia, nistagmo, cefalea, temblor, diplopía e irritabilidad) y al aparato gastrointestinal (náuseas y vómitos, dispepsia y aumento de peso).	Somnolencia, visión borrosa , aumento de peso y edemas periféricos .

	Vigabatrina.	Tiagabina.
Mec. de acción.	Inhibidor GABA-Transaminasa (enzima responsable del metabolismo del GABA).	Inhibidor de la recaptación de GABA (inhibe el transportador presináptico GAT-I que recapta el GABA).
	Esto ↑GABA en la sinapsis.	
Uso terapéutico.	<u>Convulsiones:</u> FOCALES y ESPASMOS EPILÉPTICOS.	
Farmacocinética.	VO. Eliminación renal.	
Efectos adversos.	Pérdida del campo visual, a altas dosis afectan al SNC (somnolencia, agitación e insomnio, astenia, mareo, ataxia y depresión) y también puede producir ↑de peso.	Mareo, temblor, dificultad en concentrarse, nerviosismo, dolor abdominal, psicosis, somnolencias.
Contraindicaciones.	Ausencias y mioclonías.	

	Benzodiazepinas	Fenobarbital y primidina.
Mec. de acción.	Facilita la acción del GABA sobre el Rc.	Primidina se metaboliza a fenobarbital. ↑tiempo de apertura del Rc. De GABA.
Uso terapéutico.	Convulsiones agudas y ESTATUS EPILÉPTICO (diazepam, clonazepam, lorazepam y midazepam). Tratamiento crónico (clobazam y clonazepam). A largo plazo se desarrolla TOLERANCIA .	<u>Convulsiones:</u> -FOCALES. -TONICOCLÓNICAS.
Farmacocinética.	VO. VI (en estados epilépticos). Vía rectal (diazepam). Eliminación renal.	
Contraindicaciones.		Ancianos: riesgo de confusión, agitación, ideas delirantes y demencia, efectos gastrointestinales.

Acciones múltiples.					
	Ácido valproico.	Divalproex.	Topiramato.	Felbamato.	Lamotrigina.
Mec. de acción.	GABA (↑síntesis, ↓degradación y ↑liberación). Bloquea Na ⁺ y Ca ⁺ tipo T.	Combinación de valproato de sodio + ácido valproico. Se convierte en valproato en TGI.	Bloquea Na ⁺ rápidos, KAINATOS (y AMPA) y Ca ⁺ tipo L. Inhibe la anhidrasa carbónica. ↑GABA en la sinapsis. Activa canales de K ⁺ .	Bloquea Na ⁺ y Ca ⁺ . Compite con la glicina por el Rc. NMDA. Potencia las acciones del GABA.	Bloquea Na ⁺ y Ca ⁺ de alto voltaje.
Uso terapéutico.	- AMPLIO ESPECTRO. Trastorno bipolar, migraña y dolor neuropático.	Mismos efectos que el ácido valproico, pero con menos EA.	<u>Convulsiones:</u> -FOCALES, TONICOCLÓNICAS y MIOCLÓNICAS. -Sme. de LENNOX-GASTAUT. -EMBARAZADAS.	-Sme. de LENNOX-GASTAUT. (único uso por sus efectos adversos).	- AMPLIO ESPECTRO. -Síndrome de LENNOX-GASTAUT,
	VO e IV (preferible).		VO. Eliminación renal.		VO. Eliminación renal.
Efectos adversos.	Hepatotóxico, dispepsia, náuseas, vómitos, anorexia, diarrea, estreñimiento, ↑de peso, alopecia, temblor, agitación y sedación.		Fatiga, somnolencia, náuseas, anorexia, ↓de peso, parestesias, ↓de concentración, confusión, cefaleas, anhidrosis.	Anemia aplásica e insuficiencia hepática.	Cefalea, cansancio, rash, náuseas, mareos, somnolencia e insomnio.
Contra-indicaciones.	Embarazadas: <u>TERATÓGENO</u> .				

Moduladores de proteínas SV2A.		
	Levetiracetam.	Brivaracetam.
Mec. de acción.	Se fija a las proteínas SV2A y ↓ la liberación de vesículas presinápticas de glutamato. Inhibe Na ⁺ . ↓ síntesis y ↑ degradación de GABA en el estriado (esto inhibe la sustancia negra).	X10 más afinidad que el levetiracetam.
Uso terapéutico.	AMPLIO ESPECTRO. Trastorno bipolar, migraña y dolor neuropático.	
Farmacocinética.	VO (también tiene jarabe para NIÑOS) e IV. Eliminación renal.	
Efectos adversos.	Somnolencia, astenia, mareo y cefaleas.	



Ansiolíticos y antidepresivos.



ANSIOLÍTICOS

Aniedad: "Reacción EMOCIONAL ante la percepción de una amenaza o peligro inminente".

- Es la más común y universal de las emociones básicas del ser humano.
- Aparece cuando nos dirigimos a algo nuevo, inseguro, desconocido o incierto (el futuro).
- Consiste en un temor (hacia algo desconocido).
- Produce la respuesta ansiosa (teoría tripartita de Lang), caracterizada por síntomas fisiológicos, mentales y conductuales.

Ansiolíticos:

- ✓ Benzodiazepinas (más utilizado a nivel mundial).
 - ✓ Buspirona.
 - ✓ Etifoxina.
 - ✓ Barbitúricos.
 - ✓ Pregabalina.
 - ✓ Algunos ATD (antidepresivos).
 - ✓ B-bloqueantes.
 - ✓ Antihistamínicos.
- Tienen efecto ansiolítico, pero como efecto secundario a otro tratamiento.

Benzodiazepinas

DROGAS MÁS VENDIDAS EN EL MERCADO FARMACÉUTICO A NIVEL MUNDIAL

Mecanismo de acción:

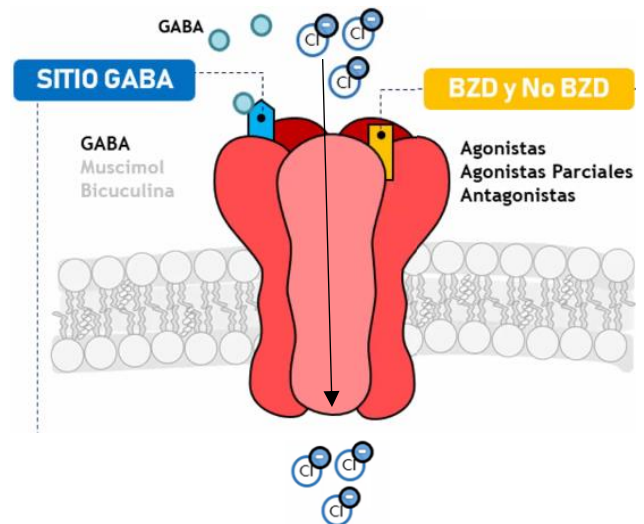
- 1) Unión a subunidad α del Rc. GABA_A.
- 2) $\uparrow$ alostéricamente la afinidad por el GABA.
- 3) $\uparrow$ la FRECUENCIA de *apertura* y *cierre* del canal de Cl⁻ del Rc. GABA_A.
- 4) Hiperpolarización.

Acciones terapéuticas (SHAMA):

- ✓ **Sedativo:** por unión a la subunidad $\alpha 1$.
- ✓ **Hipnótico:** por unión a la subunidad $\alpha 1$.
- ✓ **Anticonvulsivante:** por unión a la subunidad $\alpha 1$.
- ✓ **Miorrelajante** (a dosis altas): por unión a la subunidad $\alpha 2$.
- ✓ **Ansiolítico:** por unión a la subunidad $\alpha 2$.

Clasificación según su comienzo de acción:

Ultrarrápido.	Rápido (30 min a 1 hora).	Intermedio (1 a 3 horas).	Lento (más de 3 horas).
Midazolam.	Diazepam.	Alprazolam.	Bromazepam.
		Lorazepam.	Oxazepam.
		Clonazepam.	



Potencia y equivalencias:

Fármaco:	Dosis equivalente (mg).
Clonazepam.	0,25.
Alprazolam.	0,5.
Lorazepam.	1.
Bromazepam.	3.
Diazepam.	5.
Midazolam.	10.

Utilización terapéutica:

- ✓ **Ansiedad:** clonazepam, lorazepam, diazepam.
- ✓ **Pánico:** alprazolam.
- ✓ **Trastornos del sueño:** temazepam (acción intermedia) o el triazolam (acción corta).
- ✓ **Amnesia:** midazolam.
- ✓ **Insomnio:** temazepam.
- ✓ **Trastornos musculares:** diazepam.
- ✓ **Convulsiones:** clonazepam (coadyuvante en ciertas epilepsias), diazepam y lorazepam (estado epiléptico).
- ✓ **Abstinencia alcohólica:** diazepam, **lorazepam**, oxazepam, clorazepato.

Farmacocinética:

Administración:

- VO: son **muy liposolubles** por lo que atraviesan fácilmente las membranas biológicas y **se absorben bien con el estómago vacío**. Los alimentos **RETARDAN** la absorción, no la disminuyen.
- Sublingual: se absorbe un poco más rápido. **Útil en trastornos de deglución. EFECTO PLACEBO.**
- IM: **lorazepam** y **midazolam** tienen mayor biodisponibilidad por esta vía. Se usan para urgencias psiquiátricas.
- IV para sedación quirúrgica y convulsiones.

Distribución: 85 al 100% de unión a proteínas. Por su gran liposolubilidad llega a todos los tejidos: SNC, placenta, leche materna, etc.

Vida media:

- Corta (2-3hs): **midazolam**, **triazolam** y **oxazepam** (**mi triple oxigenador**).
- Intermedia (10-20hs): **lorazepam**, **alprazolam** y **bromazepam** (el **loro alfa** de **bromo**).
- Prologada (40-100hs): **diazepam**, **clorazepato**, **quazepam** (de **día** el **pato** hace **quack**), clordiazepóxido, flunitrazepam y flurazepam.

Metabolismo **hepático** (oxidación, reducción y conjugación).

Eliminación: **renal**.

Efectos adversos:

- ✗ **Sedación excesiva.**
- ✗ **Alteraciones de la memoria.**
- ✗ **Reacciones paradójales** (empeoramiento de los síntomas. Más frecuente en los niños).
- ✗ **Relajación muscular.**
- ✗ **Depresión respiratoria** (cuando se combina con otras sustancias).
- ✗ **Síndrome de discontinuación brusca** (abstinencia al retirar el fármaco de forma brusca).
- ✗ **Tolerancia** (necesidad de aumentar la dosis para conseguir el mismo efecto).
- ✗ **Dependencia** (malestar frente a la ↓ de la dosis): puede llevar a la adicción.

Retiro de la medicación:

- ✓ ↓ dosis un 25% por semana.
- ✓ Rotar por una benzodiazepina de vida media por otra de vida más larga.
- ✓ ↓ la dosis un 50% rápido y luego más lento por varias semanas.

Interacciones farmacodinámicas:

- Antihistamínicos.
 - Barbitúricos.
 - Etanol.
 - ATD tricíclicos.
 - ATD IMAO
 - Caféina (antagonismo).
 - Anticolinérgicos.
 - Litio.
- ↑ el poder sedativo → posible depresión respiratoria.

Interacciones farmacológicas CINÉTICAS:

- ♦ **↓ los niveles plasmáticos de Bz:**
 - Por ↓ de la absorción: antiácidos.
 - Por ↑ de la metabolización: carbamazepina, rifampicina.
- ♦ **↑ los niveles plasmáticos de Bz:**
 - Por inhibición de enzimas microsomales: amiodarona, disulfirán, claritromicina, ciprofloxacina, estrógenos, ketoconazol, ácido valproico, fluoxetina y sertralina.
 - Por disminución del flujo sanguíneo: propranolol.

Intoxicación aguda:

Es una de las principales formas de suicidio. Va a generar:

- Hipotensión.
- Depresión respiratoria.
- Coma.

El tratamiento:

- ✓ Inducción de emesis.
- ✓ Lavado gástrico.
- ✓ **Flumazenil.**
 - Antagonista de los receptores GABA.
 - Administración IV. Acción rápida. Semivida corta (1 hora).
 - Efectos adversos: mareos, náuseas, vómitos y agitación.



Situaciones especiales (embarazadas y lactantes):

- No hay evidencia de teratogenicidad.
- A mayor edad gestacional hay mayor pasaje placentario.
- El feto no puede metabolizarlo tan rápido.
- ✗ La utilización de Bz durante el parto o altas dosis durante el tercer trimestre podría generar el **"Floppy infant syndrome"** o **"síndrome del bebé flácido"** por hipotonía severa debido al efecto miorrelajante.



Situaciones especiales (ancianos):

- Los ancianos tienen una función hepática deteriorada, lo cual **↑ la vida media de las benzodiazepinas.**
- Precaución con: **alteraciones cognitivas** (por efecto hipnótico y sedativo) y **fracturas por caída** (por efecto miorrelajante).

Situaciones especiales (niños):

Utilizadas para el tratamiento de:

- Convulsiones (diazepam rectal).
- TAG (trastorno de ansiedad generalizado).
- Trastornos de adaptación.
- Insomnio.
- Terrores nocturnos.
- Sonambulismo.

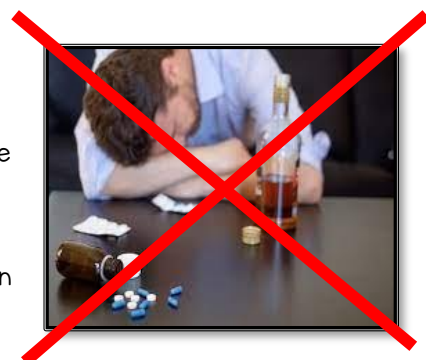
Alcohol:

Resulta MUY PELIGROSO **mezclar benzodiazepinas y alcohol.**

→ El alcohol inhibe las enzimas hepáticas encargadas de la metabolización de las Bz (↑ la concentración de Bz).

→ Por otro lado, ambas sustancias son sedantes (se potencia el efecto).

Consecuencias: somnolencia, pérdida del equilibrio, ↓FC, disnea y depresión respiratoria, entre otras.



Barbitúricos

Años atrás dicho grupo de medicamentos eran la base del tratamiento para sedar o inducir y mantener el sueño; pero hoy en día fueron reemplazados en la gran mayoría por las benzodiazepinas; ya que los mismos inducían a una gran abstinencia, a la tolerancia y a la dependencia física.

Mecanismo de acción:

- 1) Unión al canal de Cl^- del Rc. GABA_A (se unen a un lugar diferente de las benzodiazepinas).
- 2) $\uparrow$ el TIEMPO de *apertura* y *cierre* del canal de Cl^- del Rc. GABA (**no es necesario GABA** ya que los barbitúricos abren los canales de Cl^- "per sé").
- 3) Hiperpolarización.

Acciones terapéuticas:

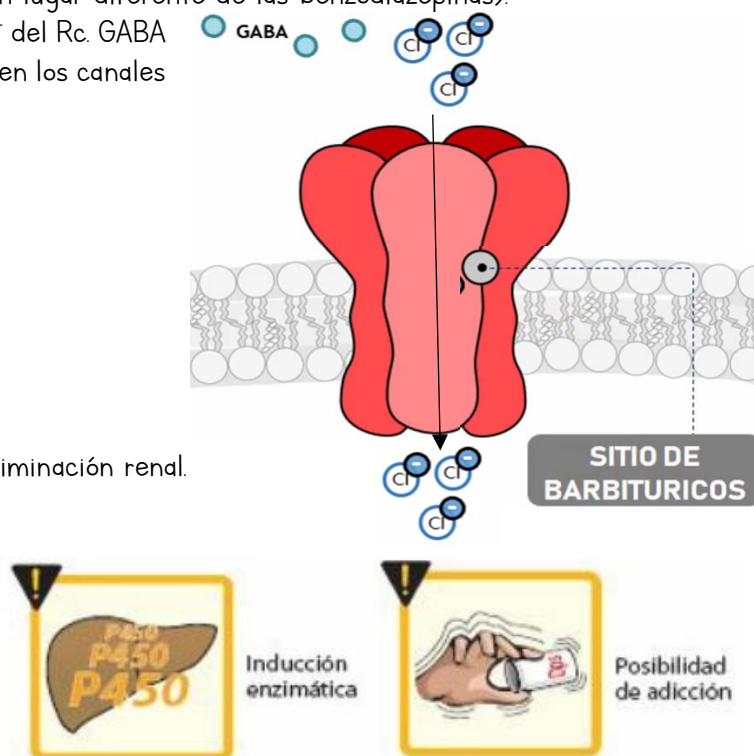
- ✓ Anestesia: **tiopental** (acción ultracorta).
- ✓ Anticonvulsivo: **fenobarbital** (acción prolongada).
- ✓ Sedante/hipnótico.

Farmacocinética:

- VO. Metabolismo hepático. Atraviesan placenta. Eliminación renal.

Efectos adversos:

- ✗ Náuseas, mareos.
- ✗ ADICCIÓN.
- ✗ Somnolencia, vértigo, lentitud física y mental.
- ✗ INDUCCIÓN DEL CITOCROMO P450.



Buspirona

Utilizado para los trastornos de **ansiedad generalizada**.

- Su **inicio de acción es lento** por lo que no se lo debe usar para tratamiento a corto plazo o casos agudos.
- No tiene efecto anticonvulsivante ni relajante muscular.

Mecanismo de acción: unión a Rc. 5-HT- 1_A

Farmacocinética: VO. Metabolismo hepático. Eliminación renal.

Efectos adversos: cefaleas, náuseas, nerviosismo, obnubilación, diarrea, fatiga.

Antidepresivos

Son utilizados en **pacientes con ansiedad crónica**, y se los puede considerar como fármacos de primera elección en casos de dependencia o adicción.

Los más usados son:

Escitalopram y **paroxetina**: inhibidores de la recaptura de serotonina.

- Farmacocinética: VO. Vida media prolongada.
- Efectos adversos: náuseas, ansiedad, disfunción sexual, insomnio, interacciones medicamentosas (como con algunos antiarrítmicos y antagonistas beta adrenérgicos), entre otros.

Venlafaxina y **duloxetina** (**ven** y **duerme**): inhibidores de la recaptura de serotonina y noradrenalina.

- Efectos adversos: cefalea, disfunción sexual, náuseas, mareos, sequedad bucal, estreñimiento, sudoración, etc.

Todos ellos pueden usarse solos o en combinación con dosis bajas de benzodiazepinas durante las primeras semanas del tratamiento, porque luego de las 4 a 6 semanas (tiempo en el que transcurre para que los antidepresivos hagan su efecto) las benzodiazepinas pueden disminuir sus dosis.

Otros hipnóticos

'Solo sale eso del ramen'.

	Zolpidem.	Zaleplón.	Eszopiclona.	Ramelteon.
Uso.	Ayudan a conciliar el sueño (hipnóticos).			
Mecanismo de acción.	Unión Rc. BZ1.		Unión Rc. BZ1.	Agonista de los receptores de melatonina (MT1 y MT2).
Farmacocinética.	VO y aerosol sublingual.	VO. Acción rápida (20-30mins).		
	SM (Semivida) de 5hs.	SM: 3hs		SM: 7hs.
Efectos adversos:	Agitación, amnesia anterógrada, cefalea, pesadillas, molestias gastrointestinales, mareos.		Eliminación renal.	Somnolencia, mareos, fatiga, y aumento de la prolactina
			Ansiedad, sequedad bucal, edema periférico, dolor de cabeza, sensación de gusto desagradable.	

ANTIDEPRESIVOS

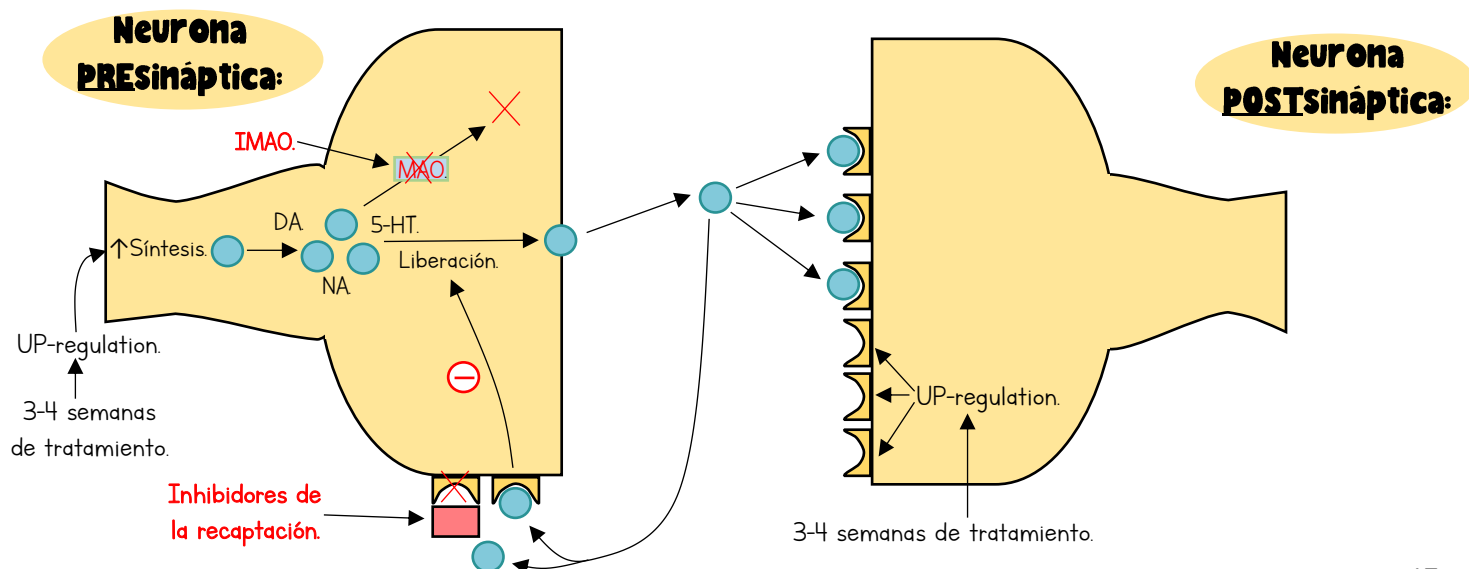
Depresión: "estado emocional transitorio o permanente que se caracteriza por sentimientos de tristeza, desilusión y desesperación, que provoca una incapacidad total o parcial de disfrutar de las cosas y de los acontecimientos de la vida cotidiana (anhedonia)".



Fisiopatología:

Puede estar disminuida la serotonina y generarse depresión, puede estar aumentada, normal o estar alterados otros NT como noradrenalina y dopamina y generarse depresión. En conclusión, la depresión se puede producir por alteración de los NT monoaminérgicos (serotonina, dopamina o noradrenalina). El objetivo terapéutico es aumentar los niveles de serotonina.

Fármacos antidepresivos.				
Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS).	Inhibidores de la recaptura de noradrenalina/serotonina (IRNS).	Atípicos.	Tricíclicos (ATC).	Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).
Citalopram. Escitalopram. Fluoxetina. Fluvoxamina. Paroxetina. Sertralina.	Venlafaxina. Desvenlafaxina. Duloxetina. Levomilnacipran.	Bupropión. Mirtazapina. Vortioxetina. Nefazodona. Trazodona. Vilazodona.	Amitriptilina. Clomipramina. Doxepina. Desipramina. Imipramina. Maprotilina. Trimipramina. Amoxapina. Protriptilina.	Isocarboxazida. Fenelzina. Selegilina. Tranilcipromina. Moclobemida.



Mecanismo de acción de los fármacos:

- Fármacos inhibidores de la recaptura (incluyendo atípicos y tricíclicos): inhiben la recaptura de la DA, NA y 5-HT, ↑ sus niveles en la hendidura sináptica.
- IMAO: inhiben la enzima MAO (monoaminooxidasa) encargada de eliminar el exceso de NT, con lo cual ↑ los niveles de NT.

Efecto up-regulation:

Cuando ↑ los niveles de NT en la hendidura sináptica, por CAMBIOS EPIGENÉTICOS se produce un **efecto "up-regulation"** por el cual:

1. La neurona POSTsináptica sintetiza mayor cantidad de receptores ante la gran demanda de NT.
 - Es por esto que los antidepresivos tardan 3-4 semanas en actuar.
2. La neurona PREsináptica sintetiza mayor cantidad de NT aún en ausencia de un inhibidor de recaptura.
 - Es por esto que, aunque se dejen los fármacos luego de 3-4 semanas, la neurona queda "codificada" para seguir sintetizando mucha cantidad de NT (aún en ausencia del antidepresivo).

Hasta que estos efectos del antidepresivo ocurran se suele medicar una *benzodiacepina* (no se deja la benzodiacepina ya que genera tolerancia y dependencia, los antidepresivos NO).

ISRS

Citalopram, fluoxetina, paroxetina, escitalopram, sertralina y fluvoxamina (si el flujo paró, es para ser fluido).

Mecanismo de acción: bloquean la recaptura de serotonina.

Usos terapéuticos:

- ✓ Depresión.
- ✓ Trastornos de ansiedad generalizada.
- ✓ Ansiedad social.
- ✓ Pánico.
- ✓ Estrés postraumático.
- ✓ TOC.
- ✓ Bulimia nerviosa (*fluoxetina*).

Farmacocinética:

- VO (alimentos no influyen, excepto la *sertralina* que va a aumentar su absorción).
- Atraviesan BHE, placenta y leche materna (no recomendado en embarazadas y lactantes).
- Semivida de ellos oscila entre **16 a 36hs**, y la *fluoxetina* se calcula que tiene aproximadamente 50hs, y también viene en una presentación de liberación lenta para ser administrada 1 vez/semana.
- Metabolismo por CYP450.
- Eliminación renal.

La *paroxetina* y la *fluoxetina* al inhibir al CYP2D6 van a eliminar a ciertos fármacos como, por ejemplo: antiarrítmicos, antagonistas beta adrenérgicos, los antidepresivos tricíclicos y los antipsicóticos.

Efectos adversos:

- ✗ Trastornos de sueño:
 - Sedantes: *paroxetina* y *fluvoxamina* útiles en paciente con dificultad para dormir.
 - Activadoras: *fluoxetina* y *sertralina* útiles en pacientes con somnolencia o fatiga.
- ✗ Disfunción sexual: pérdida de la libido, eyaculación tardía y anorgasmia.
- ✗ En niños y adolescentes: ↑ de ideas suicidas (por switch maníaco).
- ✗ Síndrome serotoninérgico: por sobredosis de antidepresivo (hipertermia, rigidez muscular, sudoración).
- ✗ Síndrome de discontinuación: aparición de los síntomas NUEVAMENTE luego de dejar BRUZCAMENTE la medicación. Los síntomas más comunes son náuseas, vómitos, irritabilidad/inquietud y malestar anémico.
- ✗ Generales: cefalea, náuseas, vómitos, debilidad, sudoración, diarrea, ansiedad, agitación, prolongación del QT (*Citalopram*).

Indicaciones:

- Escitalopram: ancianos (por sus bajas interacciones farmacológicas).
- Sertralina: cardiopatas, TOC (1º elección por su acción anti-obsesiva), estrés postraumático y niños.
- Fluvoxamina: TOC.
- Fluoxetina: ↓ del peso (único con este efecto)(de elección en trastornos alimenticios) y niños.

IRNS

Venlafaxina, desvenlafaxina y duloxetine (ven después y duerme).

- Se usa en pacientes que no responden a los ISRS.
- Se los usa cuando la persona con depresión tiene dolores de espalda o cualquier otro dolor muscular
- Poseen escasa acción sobre los RC adrenérgicos, muscarínicos o histamínicos

	Venlafaxina.	Desvenlafaxina.	Duloxetine.
Inhibe la recaptura de:	Serotonina. Noradrenalina (dosis medias). Dopamina (dosis altas).		Serotonina y adrenalina.
Efectos adversos:	Náuseas, cefalea, disfunción sexual, mareos, insomnio, sedación y estreñimiento. <u>A dosis altas:</u> HTA y taquicardia.		Palpitaciones, náuseas, xerostomía, estreñimiento, diarrea, vómitos, insomnio, mareos, somnolencia y sudoración. ↑ niveles de los antipsicóticos
Indicaciones:			Fibromialgia (depresión + dolor crónico).

Atípicos

Bupropión:

Mecanismo de acción: inhibidor de dopamina y noradrenalina.

Usos terapéuticos:

- ✓ Síntomas de la **depresión**.
- ✓ **Tabaquismo:** ↓ ansiedad asociada al tabaquismo y síntomas de abstinencia de la nicotina.

Efectos adversos:

- ✗ Xerostomía, sudoración, nerviosismo, temblor, una incidencia muy baja de disfunción sexual y un mayor riesgo de convulsiones a dosis altas.

Contraindicaciones: trastornos de la alimentación como bulimia y en aquellos con convulsiones.

Mirtazapina (30mg):

Mecanismo de acción:

- Antagonista α -2 presinápticos: refuerza la neurotransmisión de serotonina y noradrenalina.
- Antagonista 5-HT₂: actividad antidepresiva.
- Antagonista H₁: sedante.

Usos terapéuticos:

- ✓ Hipnótico/sedante (1/4 de comprimido).
- ✓ Antidepresivo (1/2 de comprimido).

Efectos adversos:

- ✗ ↑ de **apetito** y por lo tanto ↑ de **peso**.
- ✗ Efecto **sedante** (puede aprovecharse ventajosamente en los pacientes deprimidos con insomnio).

Nefazodona y trazodona:

Mecanismo de acción:

- Antagonista 5-HT_{2A}: generando así inhibición de la recaptura de serotonina.
- Antagonista 5-HT_{1A} presinápticos: con el uso crónico, desensibilizan estos receptores aumentando la liberación de serotonina.
- Antagonista H₁: sedante.

Efectos adversos:

- ✗ Priapismo (trazodona).
- ✗ Hepatotoxicidad (nefazodona).
- ✗ Náuseas, vómitos, xerostomía, visión borrosa (ambos).

Vilazodona:

Mecanismo de acción:

- Inhibidor de la recaptura de serotonina.
- Agonista parcial de los 5-HT_{1A}.

Efectos adversos:

- ✗ Síndrome de discontinuación.
- ✗ Debilidad, sudoración, diarrea, ansiedad, agitación.

Tricíclicos

Amitriptilina, clomipramina, doxepina, desipramina, imipramina, maprotilina, trimipramina, amoxapina y protriptilina (Mi amiga clona documentos de imitaciones malas).

Mecanismo de acción:

- Inhibición de la noradrenalina y la serotonina.
- Antagonista de los 5-HT, adrenérgicos, histamínicos y muscarínicos.

Usos terapéuticos:

- ✓ Depresión.
- ✓ Angustia.
- ✓ Enuresis nocturna.
- ✓ Arritmias.
- ✓ Síndrome Gilles de la Tourette.
- ✓ TOC (2º elección el clomipramina)
- ✓ **Cefalea migrañosa** (amitriptilina, clomipramina).
- ✓ Síndromes de **dolor crónico** (amitriptilina).

Farmacocinética:

- VO.
- Distribución: **amplia**, penetra SNC.
- Metabolismo: **hepático**.
- Eliminación: **renal**.

Efectos adversos:

- ✗ **Visión borrosa, xerostomía, retención urinaria, estreñimiento.**
- ✗ **Agravamiento de glaucoma estrecho.**

IMAO

Selegilina, moclobemida, tranilcipromina, isocarboxazida y fenelzina.

- Se utilizan cuando falla el tratamiento con los antidepresivos ISRS y otros antidepresivos.
- Son muy inespecíficas por lo cual tienen más efectos adversos.

Mecanismo de acción: **inactivación irreversible de la MAO** (cerebral, hepática e intestinal).

Usos terapéuticos:

- ✓ De última elección, para pacientes que no responden a los demás antidepresivos.

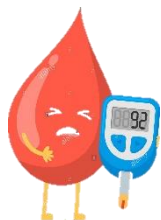
Farmacocinética: VO, metabolismo **hepático** y eliminación **renal**.

Efectos adversos:

- ✗ **↑ interacciones medicamentos.**
- ✗ **Agitación, hipomanía, neuropatía periférica, aturdimiento, cefaleas, debilidad, fatiga, xerostomía, estreñimiento, alucinaciones y convulsiones.**
- ✗ **Efecto tiramínico:** cuadro de HTA, hipertermia, rabdomiólisis e IR. Ocurre por combinación de IMAO + tiramina (presente en lácteos).

Indicaciones:

- ✓ Selegilina: **Parkinson.**



Fármacos para diabetes.



“Desorden metabólico de múltiples etiologías, caracterizado por hiperglucemia crónica con disturbios en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas que resulta de defectos en la secreción y/o acción de la insulina”.

Epidemiología:

- Es la **enfermedad metabólica más común** a nivel mundial.
- Hay 371 millones de adultos con diabetes, de los cuales 34 millones (9%) residen en nuestra región.
- Se espera para el 2045 que el número de casos en nuestra región sea del 62%.
- El 40% de pacientes con diabetes ignoran su condición.

Tipo de diabetes.	Etiología.	Evolución.
Diabetes tipo I (DM1) (5-10% de los casos).	– <u>Destrucción de las células beta</u> Puede ser de origen: a) Autoinmune (95%). b) Idiopática (5%). – Déficit ABSOLUTO de insulina. – ↓ de peso.	<u>SIEMPRE</u> va a requerir insulina .
Diabetes tipo 2 (DM2) (90-95% de los casos)	– <u>Insulinorresistencia</u> – Déficit RELATIVO de insulina. – ↑ de peso.	Requiere hipoglucemiantes orales . <u>EVENTUALMENTE</u> requiere insulina .
Diabetes gestacional.	Es una alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, de severidad variable, que se inicia o se reconoce por primera vez durante el embarazo.	
Otros tipos específicos de diabetes.	Son formas sindrómicas o secundarias a otras enfermedades: defectos genéticos de la función de la célula beta, defectos genéticos en la acción de la insulina, enfermedades del páncreas exocrino, endocrinopatías, inducida por drogas o químicos, infecciones,	

Diagnóstico:

- 1) 2 glucemias en ayunas ≥ 126 mg/dl.
- 2) 1 glucemia al azar ≥ 200 mg/dl + síntomas cardinales de diabetes (las **4 P**): **p**olidipsia, **p**olifagia, **p**oliuria, y **p**érdida de peso inexplicable.
- 3) Glucemia ≥ 200 mg/dl a los 120 minutos post sobrecarga oral (PTOG).

Factores de riesgo:

- ✗ IMC > 25 .
- ✗ Perímetro abdominal > 80 cm en mujeres y > 90 cm en hombres.
- ✗ Antecedente familiar de diabetes en 1º y 2º grado.
- ✗ Procedencia rural con urbanización reciente.
- ✗ Antecedente obstétrico de diabetes gestacional o hijos con peso > 4 kg al nacimiento.
- ✗ Enfermedad isquémica coronaria o vascular de origen aterosclerótico.
- ✗ Hipertensión arterial.
- ✗ Triglicéridos ≥ 150 mg/dL.
- ✗ Colesterol HDL < 40 mg/dL.
- ✗ Bajo peso al nacer o macrosomía.
- ✗ Sedentarismo (< 150 minutos de actividad física/semana).
- ✗ Adultos con escolaridad menor a la educación primaria. Enfermedades asociadas (deterioro cognitivo, déficit de audición, esquizofrenia, apnea, cánceres y esteatosis hepática).
- ✗ Síndrome de ovario poliquístico.
- ✗ Acantosis nigricans.

Intervención preventiva:

Cualquier persona que presente factores de riesgo para DM debe ser intervenida NO farmacológicamente.

- ✓ Cambios de estilo de vida.

Metas para DM2:

- ✓ IMC entre 18.5 y 25 kg/m²
 - Si esto no es posible, debe disminuir al menos un 10% de su peso corporal en el 1º año de tratamiento.
- ✓ Perímetro de Cintura (CC) <94cm (hombres) y <90cm (mujeres):
- ✓ A1c <7.0%.

FÁRMACOS PARA REDUCCIÓN DEL PESO

- Contribuyen en el tratamiento de la DM2.
- Iniciar el tratamiento con fármacos anti obesidad para facilitar la reducción de peso cuando el IMC > 27 kg/m².
- Mejoran el control glucémico y reducen las dosis de los fármacos hipoglucemiantes que pueden generar aumento de peso.
- Existen pacientes respondedores y no respondedores a estos fármacos.

Fármacos:

- ✓ Orlistat:
 - Mecanismo de acción: inhibición selectiva y reversible de la lipasa pancreática. ↓ absorción de grasas.
- ✓ Liraglutida.
- ✓ Naltrexona + bupropión:
 - Mecanismo de acción: naltrexona es un antagonista opiáceos y el bupropión es un antidepresivo. Trabajan juntos para reducir el apetito y ayudar a controlar los antojos.

HIPOGLUCEMIANTES ORALES

Insulino sensibilizadores.	Insulino secretagogos.	Análogos de tipo proteínas.
<u>Biguanidas:</u> metformina <u>Tiazolidinedionas:</u> pioglitazona, rosiglitazona. <u>Inhibidores α-glucosidasa intestinal:</u> acarbosa, miglitol.	<u>Sulfonilureas:</u> clorpropamida, glibenclamida, glimepirida, gliclazida, glipizida. <u>Metiglinidas:</u> repaglinida.	<u>Inhibidores de DPP4:</u> sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina. <u>Miméticos de incretinas:</u> exenatida, liraglutida, lixisenatida. <u>Inhibidores SGLT-2:</u> canagliflozina, dapagliflozina.

Insulino sensibilizadores

Biguanidas (Metformina):

Se debe iniciar tratamiento farmacológico con METFORMINA al momento del diagnóstico, mientras el paciente no esté inestable simultáneamente con el inicio de las modificaciones en el estilo de vida.

- Mecanismo de acción:
 1. Enlentece la absorción intestinal de glucosa.
 2. ↓ gluconeogénesis hepática.
 3. Activación de señales insulínicas.
 4. ↓ resistencia a insulina periférica.
- Farmacocinética: VO. Vida media de 2-5hs. No tiene metabolismo. Eliminación renal.
- Efectos adversos:
 - ✗ ↓ B12.
 - ✗ Acidosis láctica.
 - ✗ Gastrointestinales (náuseas, vómitos, acidez, dolor estomacal, diarrea, falta apetito).
- Ventajas:
 - ✓ Primera elección.
 - ✓ <HbA1c 1.5/2.
 - ✓ Ahorra insulina SIN HIPOGLUCEMIA (ya que no estimula la síntesis de insulina).
 - ✓ Alta tasa inicial de respuesta.
 - ✓ Sin ganancia de peso.
 - ✓ Perfil lipídico favorable.
 - ✓ <de la ECV.
- Contraindicaciones:
 - ✗ IR (Cl. Creatinina >30ml/min)
 - ✗ IC con tratamiento farmacológico
 - ✗ Estados hipóxicos (EPOC, Covid-19).
 - ✗ Estudios c/contraste.
 - ✗ Uso de contrastes yodados IV.
 - ✗ Alcoholismo.

Tiazolidinedionas:

Pioglitazona (PIO), rosiglitazona (ROSI).

— Mecanismo de acción: agonistas PPAR- γ .*En tejido adiposo:*

1. $\uparrow$ transporte de glucosa.
2. $\uparrow$ síntesis de lípidos.
3. $\downarrow$ síntesis de citoquinas proinflamatorias (TNF- α).
4. $\uparrow$ adiponectina.

En músculo:

5. $\downarrow$ AGL y movilizan TG.
6. $\downarrow$ resistencia a insulina periférica sin estimular su secreción.

En hígado:

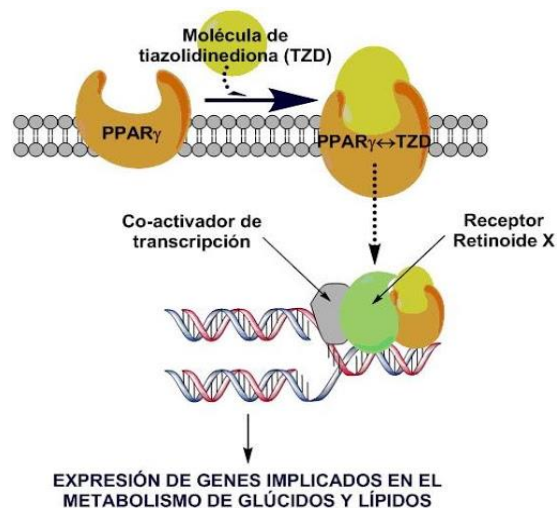
7. $\downarrow$ gluconeogénesis.

— Farmacocinética VO. Unión a proteínas. Metabolismo hepático. Eliminación renal (PIO) o biliar (ROS).— Efectos adversos

- ✗ $\uparrow$ de peso
- ✗ $\uparrow$ retención de líquidos (edemas).
- ✗ Hipertrofia cardíaca.
- ✗ Anemia.
- ✗ Hepatotoxicidad.
- ✗ PIO: $\uparrow$ % cáncer de vejiga.
- ✗ ROS: $\uparrow$ % IAM.

— Contraindicaciones

- ✗ IC (III y IV).
- ✗ Edemas.
- ✗ Patología hepática.
- ✗ Embarazo y lactancia.
- ✗ Complicaciones agudas.
- ✗ Adelgazamiento.
- ✗ Hipersensibilidad.

**Inhibidores α -glucosidasa intestinal:**

Acarbosa y miglitol.

Se dan en combinación con insulina o secretagogos, ya que no incrementan ni generan sensibilidad a la insulina.

— Mecanismo de acción: inhibición reversible de α -glucosidasa intestinal (en el cepillo intestinal). Esta enzima se encarga de degradar los carbohidratos en azúcares simples, como la glucosa, para su absorción.— Farmacocinética: VO con las comidas, lo cual van a retrasar la digestión de los hidratos de carbono, generando así una disminución de la glucemia postprandial.— Efectos adversos: calambres abdominales, flatulencias y diarrea.**Insulino secretagogos****Sulfonilureas:**

Clorpropamida, glibenclamida, glimepirida, gliclazida, glipizida.

— Mecanismo de acción:

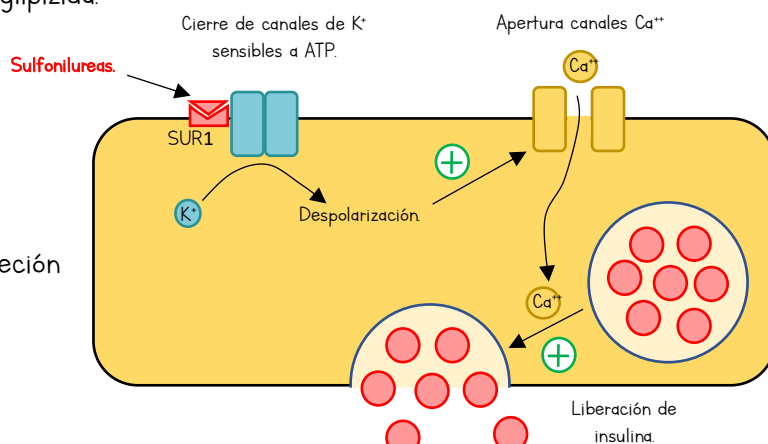
1. Unión a Rc. SUR1 de las células B.
2. Cierre de canales de K $^{+}$ sensibles a ATP.
3. Despolarización.
4. Apertura canales Ca $^{++}$.
5. Liberación de insulina.

— Farmacocinética: VO. Metabolismo hepático. Excreción renal y biliar.— Efectos adversos

- ✗ Hipoglucemia.
- ✗ $\uparrow$ peso ($>$ lipogénesis).
- ✗ Otros: alteraciones hepáticas y hematológicas, náuseas, vómitos y reacciones cutáneas.

— Contraindicaciones

- ✗ Estados de hipoglucemia.
- ✗ IR e IH en fase terminal.



- ✗ Embarazo y lactancia.
- ✗ Complicaciones agudas, el adelgazamiento.
- ✗ Hipersensibilidad.

Metiglinidas (Repaglinida):

- Mecanismo de acción: (similar al de las sulfonilureas) interactúa con los canales K⁺ sensibles a ATP.
- Farmacocinética: VO. Metabolismo hepático. Excreción biliar.
- Efectos adversos:
 - ✗ Hipoglucemia por hiperinsulinemia.
 - ✗ ↑ peso (>lipogénesis).
- Ventajas:
 - ✓ Antes de las comidas para controlar la glucemia posprandial.
 - ✓ ↓ el riesgo de la hipoglucemia prolongada.
 - ✓ ↓ hiperglucemia posprandial.

Análogos de proteínas

	Inhibidores de DPP4	Análogos de incretina	Inhibidores SGLT-2
	<u>Lina</u> gliptina, <u>sita</u> gliptina, <u>vilda</u> gliptina, saxagliptina. (<u>Lina</u> tiene una <u>cita</u> con <u>Vilda</u>).	Exenatida, liraglutida, lixisenatida.	<u>Canag</u> liflozina, <u>dapa</u> gliflozina. (<u>Canadá pa</u>)
Mec. De acción:	Inhibición DPP4 (enzima desactivadora de GLP-I).	Agonistas del Rc. Del GLP-I.	Inhibición SGLT2 reduciendo la reabsorción de glucosa.
Farmaco-dinamia.	VO. Excreción renal.	Subcutánea. Excreción renal.	VO. Met. hepático. Excreción renal.
Efectos adversos.	Urticaria. Angioedema.	Náuseas. Vómitos.	Poliuria. Disturbios Electrolíticos. Infecciones urinarias bacterianas. Infecciones genitales fúngicas. ¿Neoplasias?
Ventajas.	↓A1c. No ↑ de peso. Efectos antioxidantes y antiinflamatorios.	↓A1c. ↓ de peso. ↓ riesgo de hipoglucemias.	Mejora control glucémico. ↓ de peso. Bajo riesgo de hipoglucemia. ↓ la PA
Contraindicaciones.	Pancreatitis y cáncer de páncreas.		

INSULINAS

Conservación:

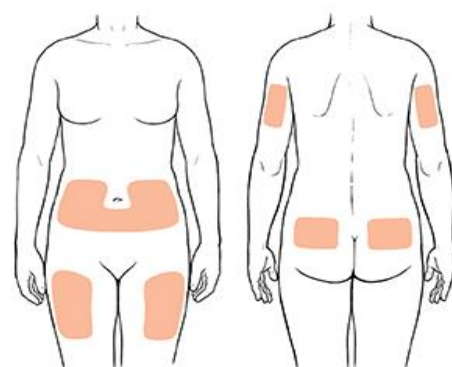
- ✓ Tapa de heladera (ya que no requieren tanto frío).
- ✗ Parte inferior de la heladera (ya que el frío desciende y se acumula en esta parte).



Sitios de inyección:

- ✓ Periumbilical.
- ✓ Parte anterior de muslo.
- ✓ Región glútea.
- ✓ Región deltoidea.

Hay que rotar el sitio de inyección en cada aplicación.



Acción ultracorta.	Acción rápida o breve.	Acción intermedia.	Acción prolongada.
Aspart. Lispro. Glulisina.	Regular o cristalina.	NPH. Lente.	Detemir. Glargine.
<u>Inicio:</u> 5-15min. <u>Acción máx:</u> 30-90min. <u>Duración efectiva:</u> 3-5hs.	<u>Inicio:</u> 30min. <u>Acción máx:</u> 2-3hs. <u>Duración efectiva:</u> 8hs.	<u>Inicio:</u> 2-4hs. <u>Acción máx:</u> 4-10hs. <u>Duración efectiva:</u> 10-16hs.	<u>Inicio:</u> 2-4hs. <u>Acción máx:</u> 4-10hs. <u>Duración efectiva:</u> 20-24hs.

Efectos adversos: **hipoglucemia**, **lipodistrofia**, confusión mental, cefalea, ansiedad, taquicardia, vértigo, sudoración o hipersensibilidad.



Antihipertensivos.

“La HTA es la PAS >140mmHg y/o PAD >90mmHg”.

Factores de riesgo:

- ✗ Tabaquismo.
- ✗ Sedentarismo.
- ✗ Obesidad.
- ✗ Edad.
- ✗ Mala alimentación (grasas, sal, alcohol).
- ✗ Genética.
- ✗ Diabetes.

Síntomas de HTA:

- Cefalea.
- Disnea.
- Epistaxis.
- Mareos y fatiga.
- Acúfenos.
- Mialgias, artralgias.
- Problemas de visión.



Fármacos de 1ª línea.				
Diuréticos.	Inhibidores ECA	Antagonistas receptores de Angiotensina II (ARAII).	B-bloqueantes.	Bloqueantes canales Ca ⁺⁺ .
<u>Tiazídicos:</u> hidroclorotiazida, clortalidona, metolazona, indapamida. <u>Del asa:</u> furosemida, torasemida, bumetanida, ácido etacrínico. <u>Ahorrradores de potasio:</u> Amilorida y triamtereno. Espironolactona y eplerenona.	Enalapril, captopril, lisinopril, quinapril.	Valsartán, irbesartán, candesartán, losartán.	Carvedilol, labetalol, metoprolol, nebivolol, propanolol, nadolol, atenolol.	<u>Dihidropiridínicos:</u> amlodipino, nicardipino, nifedipino, lercanidipina, isradipina. <u>No dihidropiridínicos:</u> diltiazem y verapamilo.

DIURÉTICOS

Del asa

Furosemida, torasemida, bumetanida, ácido etacrínico.

Mecanismo de acción: inhibición del cotransporte Na⁺/K⁺/2Cl⁻, en la rama ascendente gruesa de Henle, generando:

- ↑ excreción de Na⁺, Cl⁻, K⁺, Ca⁺⁺ y Mg⁺⁺.

Indicaciones:

- ✓ IR.
- ✓ IC.
- ✓ Diabéticos (torasemida).

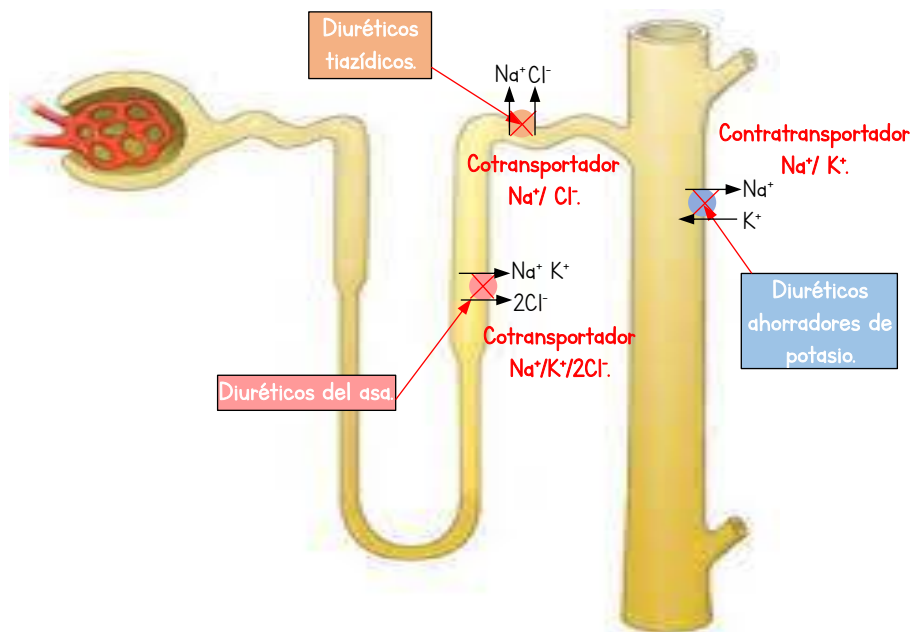
Furosemida: acción diurética potente, pero más breve es su acción

Interacciones farmacológicas

- Los AINEs ↓ su actividad diurética
- Los aminoglucósidos ↑ la ototoxicidad.
- Si se asocia al digital ↑ el riesgo de arritmias.
- Potencian la acción de otros antihipertensivos.

Efectos adversos:

- ✗ Hiponatremia, hipopotasemia, hiperuricemia, hiperglucemia, hipovolemia, ototoxicidad (pérdida de la audición y vértigo).



Tiazídicos

Clortalidona, indapamida, metolazona, hidroclorotiazida (¿Clorinda, meto la hidro?)

Mecanismo de acción: inhibición del cotransporte Na^+/Cl^- en el TCD, generando:

- $\uparrow$ excreción de Na^+ , Cl^- , H_2O , y arrastran K^+ , Mg^{++} , bicarbonato y fosfatos.
- $\downarrow$ excreción de Ca^{++} y urea.

Usos terapéuticos:

- ✓ Ancianos.
- ✓ Osteoporosis.

Interacciones farmacológicas:

- $\downarrow$ el efecto de los anticoagulantes, la insulina y los uricosúricos.
- $\uparrow$ el efecto de los diuréticos del asa, anestésicos, digoxina.
- Los AINEs $\downarrow$ sus efectos hipotensores.

Efectos adversos:

- ✗ Hiponatremia, hipomagnesemia, hipotensión postural, hipopotasemia.
- ✗ Hiperuricemia, hipercalemia.
- ✗ Hipercolesterolemia, disminución de la tolerancia a la glucosa.

Contraindicaciones:

- ✗ Gota.
- ✗ IR severa.

Ahorrradores de potasio

Mecanismo de acción: inhibición contratransporte Na^+/K^+

- Amilorida y triamtereno: independientes de aldosterona
- Espironolactona y eplerenona: dependientes de aldosterona.

$\downarrow$ excreción de K^+ e H^+ .

$\uparrow$ excreción Na^+ , Cl^- y bicarbonato

Usos terapéuticos:

- ✓ IC por IAM (espironolactona y eplerenona tiene un efecto cardioprotector).

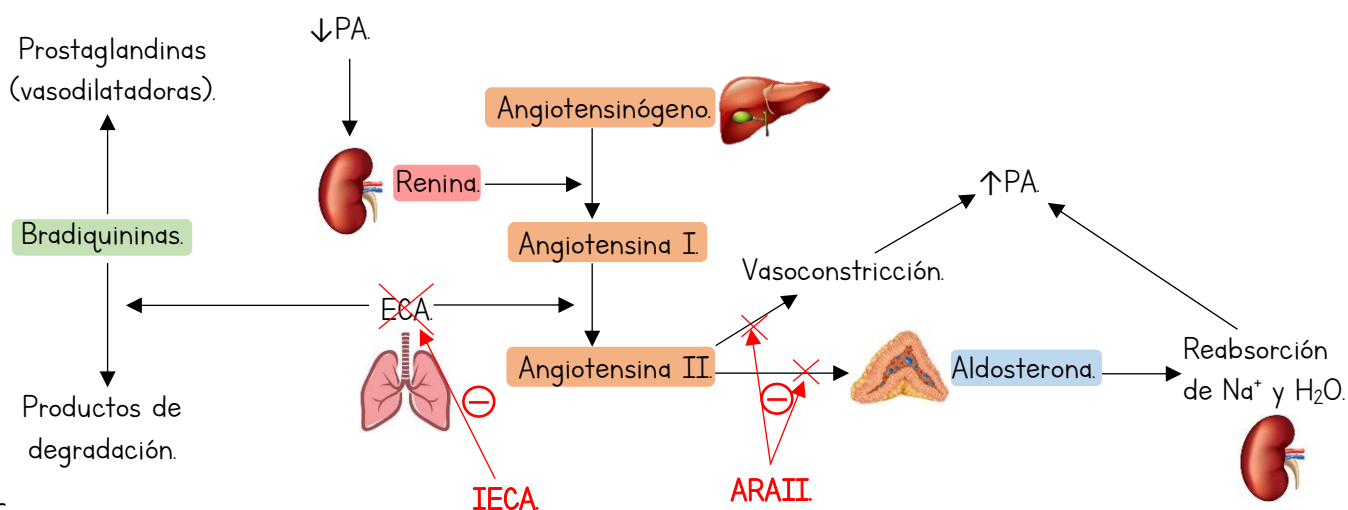
Efectos adversos:

- ✗ Hiperpotasemia (sobre todo en ancianos o al asociarse con IECA, ARA II o los AINEs).
- ✗ Amilorida y triamtereno: náuseas, vómitos, dolor abdominal, hipotensión, paro respiratorio, oliguria, íleo, arritmias, debilidad.
- ✗ Espironolactona: ginecomastia, feminización y alteraciones menstruales
- ✗ Eplerenona: gastrointestinales

IECA Y ARAII

IECA: enalapril, lisinopril, captopril, quinapril (en alas de lisino capto en la esquina).

ARAII: candesartán, losartán, valsartán, irbesartán (cande lo vale)



Farmacocinética:

- VO. Metabolismo hepático y excreción renal.

Usos terapéuticos:

- ✓ Diabetes.
- ✓ Síndrome metabólico.
- ✓ Antecedentes de IAM.
- ✓ IC.
- ✓ Nefropatía.
- ✓ Hipertrofia VI.

No se usan de manera combinada ambos grupos farmacológicos.

Efectos adversos:

- ✗ Tos seca y angioedemas (principalmente en los IECA).
- ✗ Exantema, fiebre, disgeusia, hipotensión, hiperpotasemia, teratogenicidad, malformaciones congénitas.

Contraindicaciones:

- ✗ Embarazo.
- ✗ Hiperpotasemia.
- ✗ Estenosis de la arterial renal bilateral o unilateral.
- ✗ Antecedentes de angioedemas

BETA BLOQUEANTES

Carvedilol, labetalol, metoprolol, nebivolol, propranolol, nadolol, atenolol.

Mecanismo de acción: antagonismo de los B1 y B2-adrenérgicos.

- ↓ el gasto cardíaco.
- ↓ la liberación de Renina.

Farmacocinética:

- VO, metabolismo hepático, excreción renal.
- IV: esmolol, metoprolol y propranolol.

Usos terapéuticos:

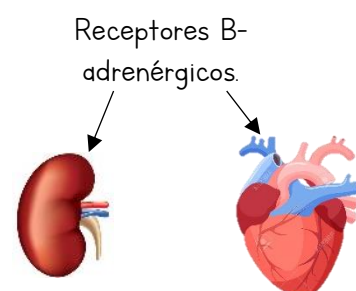
- ✓ Embarazos y urgencias hipertensivas (labetalol).
- ✓ IC, cardiopatía isquémica (carvedilol).
- ✓ Ancianos (nebivolol).
- ✓ Arritmias, disección aortica, antecedentes de IAM, angina, palpitaciones, ansiedad, hipertiroidismo, HTA con migraña.

Efectos adversos:

- ✗ Broncoespasmo, disfunción sexual, hipotensión, fatiga, insomnio, letargo, disminución de la libido, ↑ TAG.

Contraindicaciones:

- ✗ Asma o broncoespasmos.
- ✗ Bloqueos auriculo-ventriculares de 2do o 3er grado.
- ✗ Angina de Prinzmetal.



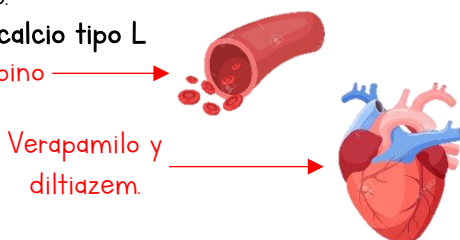
BLOQUEANTES DE CANALES DE CALCIO

Dihidropiridínicos: amlodipino, nicardipino, nifedipino, lercanidipina, isradipina.

No dihidropiridínicos: diltiazem y verapamilo.

Mecanismo de acción: bloqueo canales de calcio tipo L

- Vasodilatación.
- ↓ contractibilidad cardíaca.
- ↓ frecuencia del NSA.
- ↓ velocidad de conducción del NAV.



Farmacocinética: VO, excreción renal.

Usos terapéuticos:

- ✓ Fibrilación auricular (verapamilo y diltiazem).
- ✓ Diabetes, asma, vasculopatías periféricas, angina, AINEs, trasplante renal, etc.
- ✓ Ancianos.

Efectos adversos:

- ✗ Mareo, rubor, cefalea, hipotensión, edemas periféricos, sensación de fatiga, hiperplasia gingival.

	Fármacos de 2º línea.			
	Inhibidores de la renina	A1-bloqueantes periféricos.	Simpáticos de acción central.	Vasodilatadores directos.
	Aliskiren.	Doxazosina, terazosina, prazosina.	Clonidina, alfa-metildopa.	Hidralazina, nitroprusiato.
Acción.	Bloquea el SRAA	Vasodilatación.	Inhibición de centros vasomotores.	↓RVP.
Indicaciones.		-Hiperplasia prostática benigna. -Feocromocitoma.	-Nefropatías (clonidina, ya que no afecta a nivel renal).	-Emergencia hipertensiva: nitroprusiato.
Efectos adversos.	-Diarrea. -Tos y angioedemas (en menor medida que los IECA).	-Hipotensión postural. -Taquicardia.	<u>Clonidina</u> : xerostomía, estreñimiento y sedación. <u>Alfa-metil dopa</u> : sedación, somnolencia.	-Náuseas, sudoración, taquicardia, cefalea, angina y arritmias
Contra-indicaciones.	-Embarazadas. -Estenosis bilateral de la arteria renal. -IECA o ARAII (porque pueden provocar hiperpotasemia y alteraciones renales).			

Resumiendo cosas importantes:

- Farmacocinética en general: VO y excreción renal.
- Embarazadas: se usa b-bloqueantes, antagonistas del calcio y alfa-metildopa.
- Ancianos: se usa diuréticos (tiazídicos), antagonista del calcio, y nebivolol.
- Diabetes: IECA y ARAII.